

**Praktikabilität verschiedener
Untersuchungsmethoden
zur Bestimmung der Lungenreife**

Vorgelegt

von

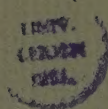
Yvonne-Eva Schneider

aus

Lodz / Polen

*Diss. Erlangen
1983*

1983 № 462



Aus der Frauenklinik (Chefarzt: Prof. Dr. D. Berg)
des Städtischen Marienkrankenhauses Amberg
Lehrkrankenhaus der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

Praktikabilität verschiedener Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der Lungenreife

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt

von

Yvonne-Eva Schneider

aus

Lodz / Polen

Erlangen-Nürnberg 1983

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Nekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. D. Berg
Korreferent: Prof. Dr. K.-G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.1983

Diese Arbeit ist
meinen Eltern, meinem Bruder,
Wolf
und Fam. Rozmarynowski gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1.	EINLEITUNG	1 - 4
2.	LITERATURÜBERSICHT	5 - 8
2.1.	Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972	9 - 10
2.2.	Delta E ₆₅₀ -Methode nach SPARRA, 1977	11
2.3.	Lecithin/Sphingomyelin-Ratio nach GLUCK, 1971	12 - 13
3.	MATERIAL UND METHODIK	14
3.1.	Patientinnenkollektiv	14 - 15
3.2.	Fruchtwassergewinnung	16 - 17
3.3.	Beurteilung des Kindes	17 - 18
3.4.1.	Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972	19
3.4.2.	Delta E ₆₅₀ -Messungen nach SPARRA, 1977	20
3.4.3.	Lecithin/Sphingomyelin-Ratio-Bestimmung nach GLUCK, 1971	21
3.5.	Kosten-Nutzen-Analyse der durchgeführten Tests	22
4.	ERGEBNISSE	23 - 28
4.1.	Treffsicherheit, Anzahl der falsch negativen und falsch positiven Ergebnisse beim Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972	29
4.2.	Treffsicherheit, Rate der falsch negativen und falsch positiven Ergebnisse beim Delta E ₆₅₀ -Test nach SPARRA, 1977	30
4.3.	Treffsicherheit, Rate der falsch negativen und falsch positiven Ergebnisse bei L/S-Ratio-Bestimmung nach GLUCK, 1971	31
4.4.	Vergleich der drei Methoden zur Lungenreifebestimmung anhand erzielter Ergebnisse	32
4.5.	Kosten-Nutzen-Analyse der durchgeführten Tests	33

4.5.1.	Kosten-Analyse für Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972	33 - 34
4.5.2.	Kosten-Analyse für Delta E ₆₅₀ -Test nach SBARRA, 1977	35 - 36
4.5.3.	Kosten-Analyse für L/S-Ratio-Bestimmung nach GLUCK, 1971	37 - 38
4.5.4.	Kosten-Nutzen-Analysen-Vergleich der drei Tests untereinander	39 - 42
5.	DISKUSSION	42
5.1.a.	Diskussion der Methodik des Schaum-Tests nach CLEMENTS, 1972	42
5.1.b.	Korrelation des Schaum-Tests mit L/S-Ratio nach GLUCK, 1971	42
5.2.a.	Diskussion der Methodik der Delta E ₆₅₀ -Methode nach SBARRA, 1977	43 - 44
5.2.b.	Korrelation der Delta E ₆₅₀ -Methode nach SBARRA, 1977 mit L/S-Ratio nach GLUCK, 1971	44
5.3.a.	Diskussion der Methodik der L/S-Ratio-Bestimmungsmethode nach GLUCK, 1971	45 - 46
5.4.	Vergleich der drei Methoden (Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972, Delta E ₆₅₀ -Methode nach SBARRA, 1977 und L/S-Ratio nach GLUCK, 1971) in der Literatur	47 - 50
5.5.	Diskussion der eigenen Ergebnisse bei allen drei Methoden	51 - 52
5.6.	Diskussion der Kosten-Nutzen-Analysen der drei Methoden	53 - 56
6.	ZUSAMMENFASSUNG	57 - 58
7.	LITERATURVERZEICHNIS	59 - 70

1. EINLEITUNG

Die Senkung der perinatalen Sterblichkeit ist eine der Aufgaben, die im Rahmen einer optimalen medizinischen Versorgung der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland anstehen.

Die Tatsache, daß der Anteil der Frühgeburten an den perinatal verstorbenen Neugeborenen bei ca. 80% liegt (6,16,51,65), hat das Problem der Frühgeburten (6-7% aller Geburten) zu einem zentralen Anliegen gemacht. Laut WHO-Empfehlung von 1972 (62,66) werden die Neugeborenen als Frühgeborene (=preterm) eingestuft, die nach einer Schwangerschaftsdauer der Mutter von weniger als 37 vollendeten Wochen, weniger als 259 Tagen, geboren wurden. Die Schwangerschaftsdauer wird vom 1. Tage der letzten Periode an gerechnet (30,63). Das Geburtsgewicht ist kein entscheidendes Kriterium mehr; die frühgeborenen Kinder können auch schwerer als 2500 Gramm sein. Wiegen sie weniger als 2500 Gramm und zeigt ihre Wachstumskurve intrauterine Wachstumsretardierung unterhalb der 10. Perzentile oder auch mehr als -2 SD (=unterhalb der 3. Perzentile), so werden sie als Früh/Mangelgeborene (= preterm/small for gestational age= SGA) bezeichnet (63).

Ein Weg zur Lösung des Frühgeborenenproblems könnte das Vermeiden von Frühgeburten durch eine optimale Versorgung während der Schwangerschaft, unter der Geburt und nach der Geburt sein.

Die häufigste pulmonale Todesursache der Frühgeborenen sind hypoxische Zustände (bis zu 14%). Darunter stellt das Atemnotsyndrom (= respiratory distress syndrom) die häufigste Ursache dar.

Diese Gefahr des evtl. Atemnotsyndrom erfordert eine möglichst genaue Bestimmung der fetalen Lungenreife.

Die Indikation zur Lungenreifediagnostik ist gegeben, wenn eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung

a) droht oder

b) notwendig ist.

Zur ersten Gruppe gehören Risikoschwangerschaften, wie Plazentainsuffizienz, Diabetes mellitus, EPH-Gestose, Rh-Inkompatibilität, Placenta praevia, intrauterine Wachstumsretardierung (37).

Eine weitere Indikation ist die drohende Frühgeburt (z.B. bei vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung), da in einem solchen Fall die Intensivität der Tokolyse und weitere schwangerschaftserhaltende Maßnahmen, wie Glukokortikoidtherapie zur Beschleunigung der fetalen Lungenreife, festgelegt werden müßten.

Schließlich stellen Fälle mit präpartal pathologischem CTG ebenfalls eine Indikation zur Entbindung vor dem Termin (37) dar.

Alle o.g. Indikationsgruppen haben dann entsprechende therapeutische Schritte zur Folge.

Das Atemnotsyndrom ist das Ergebnis einer ungenügenden Lungenreifung. Auf einen Zusammenhang zwischen Atemnotsyndrom und dem Fehlen einer Oberflächensubstanz in der Lunge des Feten haben AVERY und MEAD bereits 1959 hingewiesen (4,5,51).

Die Funktionsfähigkeit der Lunge eines Neugeborenen hängt von einem Antiatelektasefaktor (= surfactant), einem Phospholipidfilm ab, der ab etwa 26.-28. Schwangerschaftswoche post conceptionem gebildet wird (2,52,60). Die Aufgabe des Surfactant ist es, die Oberflächenspannung

der Lungenalveolen herabzusetzen und somit das Kollabieren bzw. das Überblähen der Lunge zu verhindern. Das würde den postnatalen Gasaustausch unmöglich machen und eine Spätasphyxie (=Atemnotsyndrom) des Neugeborenen wäre die Folge.

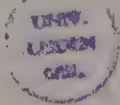
Die wichtigsten Bestandteile des Antiatelektasefaktors sind neben den Proteinen, Kohlenhydraten und Mucopolysacchariden: das Lecithin (80% der Phospholipide) und das Sphingomyelin (weniger als 10%) (15,26,32,42,51), die in Abhängigkeit von Gestationsalter und Reifezustand des Feten zunehmend gebildet werden, so daß sich hier eine Beziehung zwischen der Fruchtwasserzusammensetzung und der Lungenreife ergibt.

Da ein ständiger Austausch von Fruchtwasser und Alveolarflüssigkeit, der durch die Atembewegungen des Feten zustandekommt, stattfindet, ist es möglich, den Reifegrad der Lungen durch die Menge des Lecithins und des Sphingomyelins im Fruchtwasser zu bestimmen (2,39,42,51).

In den letzten Jahren wurden verschiedene biochemische und biophysikalische Methoden zur Phospholipidbestimmung im Fruchtwasser beschrieben. Die meisten von ihnen jedoch, wie z.B. die Lecithin/Sphingomyelin-Ratio-Bestimmung nach GLUCK, 1971 (1,5,9,11,20,23,32,33,39,42,51) sind relativ aufwendig, zeitraubend und erfordern ein sehr gut ausgerüstetes Labor.

Für kleinere bzw. mittlere Krankenhäuser, die über eine eingeschränkte Laborausstattung verfügen, stellt sich die Frage nach einem schnell durchführbaren, relativ zuverlässigen und letztlich auch kostensparenden Test, der eine antepartale Lungenreifebestimmung ermöglicht. Angesichts der ständig steigenden Kosten im Gesundheitswesen ist die Wirtschaftlichkeit der Untersuchungsmethoden ein nicht zu unterschätzender Faktor.

Auf der anderen Seite steht die Lebensqualität des Menschen, die durch gewissenhafte präpartale Überwachung verbessert werden kann.



Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit folgender Fragestellung:

Welche Möglichkeit hat ein Schwerpunktkrankenhaus (mit einer pädiatrischen Abteilung) die antepartale Lungenreifediagnostik durchzuführen?

Welcher Test ist in diesem Zusammenhang für derartige Kliniken und dem Untersuchungsanfall der Amberger Frauenklinik am rentabelsten?

Im einzelnen wird untersucht:

1. In wieviel % der Fälle wird ein ausreichendes Ergebnis = klin. glaubhaftes Resultat mit Hilfe der im kranken-hauseigenen Labor durchgeführten Tests nach CLEMENTS, 1972 und Delta E₆₅₀-Bestimmung nach SBARRA, 1976 erzielt?
2. Wie hoch war die Rate der falsch negativen und der falsch positiven Ergebnisse?
Wie hoch war die Treffsicherheit jedes einzelnen Tests, des Schaum-Tests nach CLEMENTS, 1972, des Delta E₆₅₀-Tests nach SBARRA, 1976 und der L/S-Ratio-Bestimmungsmethode nach GLUCK, 1971 ?
3. Wie groß war der jeweilige diagnostische Aufwand?
Wie hoch waren die Kosten jedes einzelnen Tests und bei 100%-iger Auslastung ?

2. LITERATURÜBERSICHT

Der Reifezustand des Feten läßt sich heute durch eine Vielzahl von antepartalen Untersuchungen, wie z.B. Ultraschallmessung (=intrauterines Wachstum), Bestimmung der Phospholipide im Fruchtwasser (=Lungenreife), Bestimmung von Kreatinin im Fruchtwasser (=Nierenreife), Messung von Delta E₄₅₀ im Fruchtwasser bei Morbus haemolyticus fetalis, Untersuchung von Fruchtwasserzellen (=Hautreife) bestimmen (5). Alle diese o.g. Untersuchungen erlauben jedoch nur eine Ermittlung von partialen Reifezuständen.

Der Fet hält sich in seinem unmittelbaren Medium, dem Fruchtwasser, auf und steht im ständigen Flüssigkeits- und Stoffaustausch mit diesem. So z.B. läßt sich die Kreatininausscheidung im Fruchtwasser eine Aussage über die Nierenfunktion des Feten zu (6,32).

Durch die Atembewegungen des Feten bedingt werden auch Fruchtwasser und Alveolarflüssigkeit ausgetauscht. Untersucht man das Fruchtwasser auf seine Bestandteile, stellt man verschiedene Komponenten, wie Proteine, Kreatinin, Lipide fest, die wiederum Informationen über die fetalen Funktionen geben. Da sich die Zusammensetzung des Fruchtwassers im Laufe der Schwangerschaft ändert, erlauben seine Bestandteile eine Aussage zum Gestationsalter (2,30,32,33,51).

Als wichtigste Komponente des Alveolarsekretes gelten Phospholipide, die zu 80% aus Lecithin, zu 10% aus Sphingomyelin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Elektrolyten, Proteinen, Mucopolysacchariden und zu 10% aus Phosphatidylglycerol bestehen (5,15,26,39,51).

Alle diese Substanzen zusammen bilden eine Oberflächensubstanz. Hierzu nur eine kurze Synthesebeschreibung, da es nicht Aufgabe dieser Arbeit ist, die Biochemie des Surfactant zu erörtern.

Die Bildung dieser oberflächenaktiven Substanz beruht darauf, daß endogenes fetales Cortisol nach Durchdringung der Zellmembran mit einem spezifischen zytoplasmatischen Rezeptor einen Hormon-Rezeptor-Komplex bildet. Dieser Hormon-Rezeptor-Komplex tritt dann in den Zellkern ein, inaktiviert dort das spezielle Repressor-Eiweiß und leitet so die Transkription von DNS auf m-RNS ein. Die m-RNS verläßt den Zellkern und dient ihrerseits an den Polysomen des Zytoplasmas als Matrix der Surfactant Synthese. Nach heutiger Auffassung stellt dieses Surfactant als extrazellulärer Belag auf der alveolären Innenfläche eine Einheit von Hypophase - bestehend aus Proteinen, Kohlenhydraten und Mucopolysacchariden - und einem phospholipidhaltigen monomolekularen Oberflächenfilm dar. Die polaren Phospholipide ragen mit ihren hydrophoben Anteilen in die Lungenalveole hinein und tauchen mit ihrem hydrophilen Anteil in die Hypophase. Damit wird die Oberflächenspannung an wechselnde Alveolarradien möglich. Die Bildungsstätte dieser Phospholipide sind die Alveolarzellen des Typs II, die das oberflächenaktive Material als osmophile Granula speichern und in die Auskleidungsschicht sezernieren. Die Lungenalveolen entwickeln sich in der 28. Schwangerschaftswoche post conceptionem, die aus 2 Zelltypen, Typ I und II, bestehen (25, 2, 39, 51). Diese o.g. oberflächenaktive Substanz wurde 1959 von AVERY und MEAD aus der Lunge des Feten isoliert (2) und von ihnen S u r f a c t a n t genannt. Seine Bildung beginnt in der ca. 18 bis 26. Schwangerschaftswoche, steigt während der Gravidität an und wird an das Fruchtwasser abgegeben (51). Surfactant kleidet die Lungenalveole wie ein Film aus und bewirkt, daß die Oberflächenspannung zwischen Luft und Alveolarwand vermindert wird, um letztlich eine Atelektase der Alveolen zu verhindern (2). Das Fehlen dieser oberflächenspannungsherabsetzenden Substanz ist mit einem Hyalin-Membran-Syndrom vergesellschaftet (5).

Die Bildung des Surfactant hat also eine Schlüsselposition bei der Lungenreifung. Die unzureichende Biosynthese von Phospholipiden gilt als Hauptursache des Atemnotsyndroms (=respiratory distress syndrom)(2,5,16,30,32,39,52). Fehlt das Surfactant, so kollabieren nach dem ersten Atemzug des Neugeborenen einige seiner Alveolen, es bilden sich Atelektasen und das bedrohliche Atemnotsyndrom tritt auf.

Dieses Syndrom kann sich aber auch erst Stunden bis Tage nach der Geburt entwickeln.

Die antepartale Bestimmung der Lungenreife kann heute mit verschiedenen Methoden durchgeführt werden (s.Tabelle 1).

Das Prinzip der unten aufgeführten Methoden ist die Messung des Gesamtgehalts der Phospholipide oder der einzelnen Fraktionen des Surfactant.

TABELLE 1 METHODEN DER LUNGENREIFEDIAGNOSTIK

<u>Physikalische Methoden</u>	<u>Biochemische Methoden</u>
1. Schaum-Test n.CLEMENTS,1972 (10)	1. Lecithin/Sphingomyelin-Ratio n.GLUCK,1971, planimetrisch, densitometrisch (21,37)
2. Delta E ₆₅₀ -Messung der optischen Dichte des Fruchtwassers im Spektral- photometer n.SPARRA,1977 (1,12,56,57)	2. Lecithin-Bestimmung densitometrisch,phosphoro- metrisch (32,37)
3. Messung der Fluoreszenz- Polarisation (FP) im Frucht- wasser (14)	3. Bestimmung der Totalphospho- lipide (32)
4. Messung der Oberflächenspan- nung mit WILHELMY-Waage (33, 44,45,58)	4. Dünnschichtchromatographie (KY-Test) n.KYNAST/SALING (34)
5. Messung der Oberflächenspan- nung mit Interfacial-Tensi- tometer nach LECOMTE DU NOUY (39)	5. Zink- und Eiweißbestimmung im Fruchtwasser n. KYNAST et al. (1979) (35)
6. Vernixgehalt (37)	6. Phosphatidylinositol und Phosphatidylglycerol (densi- tometrisch) (37)
7. Nilblausulfatfärbung von Amnionepithelzellen (37)	7. Lecithinfettsäuren (Palmitin- und Stearinsäure) durch Gas- chromatographie (37)
	8. Enzymatische Lecithin-Best. Boehringer Mannheim,1981 (7)

2.1. Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972

Eine der biophysikalischen Methoden ist der Schaum- (Schüttel-)Test, der von CLEMENTS et al 1972 entwickelt wurde (10).

Er basiert auf der Tatsache, daß ein Schaumring entsteht, wenn man Lecithin 95%-igen Äthanol zugibt.

Das durch transabdominale Amniozentese entnommene Fruchtwasser wird un zentrifugiert (zentrifugiert wird nur bei Proben mit Blutbeimengung) in 5 Reagenzgläser mit physiologischer Kochsalzlösung in verschiedenen Konzentrationen so angesetzt, daß nach Zugabe von 1 ml Äthanol eine Verdünnungsreihe 1:1, 1:1,3, 1:2, 1:4 und 1:5 entsteht (s. Tabelle 2).

TABELLE 2 CLEMENTS-TEST ZUR SEMIQUANTITATIVEN PHOSPHOLIPIDBESTIMMUNG IM FRUCHTWASSER

Reagenz- glas Nr.	ml FW	ml NaCl	95%-iger Alkohol	Verdünnungs- reihe
I	1,0	-	1,0	1:1
II	0,75	0,25	1,0	1:1,3
III	0,50	0,50	1,0	1:2
IV	0,25	0,75	1,0	1:4
V	0,20	0,80	1,0	1:5

Alle 5 Reagenzgläser (I-V) werden dann 15 sec kräftig geschüttelt und 15 Min lang stehengelassen.

Wenn ausreichend Phospholipide vorhanden sind, bildet sich ein Schaumring in den Reagenzgläsern I bis V.

Dann ist das Ergebnis als p o s i t i v = reife Lunge zu betrachten.

Als Grenzwert wird eine Schaumringbildung in den Reagenzgläsern I und II, als n e g a t i v = unreife Lunge wird keine Schaumringbildung bzw. nur in I angesehen.

Zusammengefaßt sehen die Ergebnisse wie in der folgenden TABELLE 3 aus.

TABELLE 3 ERGEBNISAUSWERTUNG DES CLEMENTS-TESTS

	reife Lunge Grenzwert = positiv	unreife Lunge = negativ
Schaumringbildung in		
Reagenzglas Nr.	I-III (oder höher)	I u. II keine Schaum- ringbildung bzw. nur in I

Tabelle 4 stellt die technischen Voraussetzungen zur Durchführung von CLEMENTS-Test dar (s. auch S.19, 33,34)

TABELLE 4 CLEMENTS-TEST

Handhabung/ notwendige Apparaturen	Sach-u. Geräte- kosten DM	Ausführung des Tests durch	Zeitdauer
Reagenzgläser, Pipette, Äthylalkohol u. NaCl-Lösung	0,41	Hebamme oder Assistenzarzt	ca. 20 Min.

2.2. Delta E_{650} -Methode nach SBARRA, 1977

Bei dieser Untersuchungsmethode, die 1977 von SBARRA et al (56,57) vorgeschlagen wurde, wird der optische Absorptionskoeffizient (= Extinktion) des Fruchtwassers in einem Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 650 nm gemessen. Die zu untersuchende Fruchtwasserprobe wird in einer Laborzentrifuge bei 3.200 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Anschließend werden 5 ml des Fruchtwassers in eine 1 cm lichtdurchlässige Küvette (mit violettem Filter) gefüllt. Die Absorption der Fruchtwasserprobe wird dann gegen destilliertes Wasser in einem Prismenspektral-Photometer bei 650 nm gemessen.

Der gemessene Extinktionswert wird in ein halblogarithmisches Koordinatensystem (Extinktion auf die Ordinate, Wellenlänge auf die Abszisse) aufgetragen.

Bei der Delta E_{650} -Untersuchungsmethode gelten folgende Befunde:

TABELLE 5 EXTINKTION BEI 650 nm

0,150 oder höher	→ reife Lunge
niedriger als 0,150	→ unreife Lunge

TABELLE 6 stellt die technischen Voraussetzungen zur Durchführung von Delta E_{650} -Bestimmungsmethode vor (s.auch S.35,3

TABELLE 6 DELTA E_{650} -BESTIMMUNGSMETHODE

Handhabung/ notwendige Apparaturen	Sach-u. Geräte- kosten DM	Ausführung der Festg. durch	Zeitdauer
klin Labor, Zentrifuge u. Spektralphotometer	ca. 20.000,--	Laborant tin	ca. 15 Min

2.3. Lecithin/Sphingomyelin-Ratio-Bestimmungsmethode
nach GLUCK, 1971

Diese biochemische Methode, die von GLUCK et al (21,22) 1971 in die antepartale Lungenreifediagnostik eingeführt wurde, erfordert folgende Arbeitsgänge:

Das zu untersuchende Fruchtwasser wird 10 Min lang bei 1000 U/min zentrifugiert. Dann wird ein Ansatz aus: 1 ml Fruchtwasser plus 1 ml Methanol (redest.) plus 2 ml Chloroform (redest.) angesetzt.

Danach wird die Mischung erneut 10 Min lang bei 3000 U/Min zentrifugiert. Anschließend wird die untere Chloroformphase mit einer Pasteurpipette in ein kleines Zentrifugenröhrchen gegeben. Der abpipettierte Chloroformextrakt wird mit Stickstoff verdampft. Der Rückstand wird mit 20 ml Chloroform versetzt und kurz geschüttelt. Danach werden auf die Dünnschichtchromatographieplatte 2 x 4 Spots aufgetragen, in die Applikationskammer eingelegt, das Laufmittel (= Gel) eingefüllt und luftdicht verschlossen. Ca. 45 Min später wird getrocknet, angefärbt, wieder getrocknet und die Größe der Spots mit Hilfe einer graduerten Lupe abgelesen. Die abgelesenen Durchmesserlängen des Lecithins und Sphingomyelins werden in ein Verhältnis gesetzt, das den Lecithin/Sphingomyelin-Quotienten ergibt.

Die Bestimmung des L/S-Quotienten kann auch mit dem GLUCK-Set (6) durchgeführt werden, das unter der Produktbezeichnung Chromato Screen Analysis Kits von der Firma Sarstedt vertrieben wird.

Tabelle 7 stellt die technischen Voraussetzungen zur Durchführung von L/S-Ratio-Bestimmung vor (s. auch S. 37 und 38).

TABELLE 7 L/S - RATIO-BESTIMMUNGSMETHODE

Handhabung/ notwendige Apparaturen	Sach- u. Geräte- kosten DM	Ausführung der Bestimmung durch	Zeitdauer
klin Labor dünn-schicht- chromatograph. Ausrüstung	ca. 7.233,--	erfahrene MTA	ca.2,5 h

1971 haben GLUCK et al gezeigt, daß eine Voraussage des Atemnotsyndroms mit Bestimmung des Lecithin/Sphingomyelin-Quotienten möglich ist. Dabei setzten sie folgende Ergebnisse als richtungsweisend ein:

TABELLE 8 LECITHIN/SPHINGOMYELIN-QUOTIENT UND AUFTRETEN EINES ATEMNOTSYNDROMS (ANS)

L/S-Ratio	2,0 oder darüber	→ reife Lunge = kein ANS zu erwarten
L/S-Ratio	1,99 - 1,50	→ Grenzwert = mittelschweres bis leichtes ANS zu erwarten
L/S-Ratio	1,49 oder darunter	→ unreife Lunge = mittelschweres bis schweres ANS zu erwarten

2. MATERIAL UND METHODIK

In der Zeit vom Januar 1978 bis Dezember 1981 wurden in der Frauenklinik des Städtischen Marienkrankenhauses A m b e r g insgesamt 142 Fruchtwasserproben (1978: 24, 1979: 59, 1980: 38, 1981: 21) bei 119 Patientinnen zwischen der 26 . und der 40. Schwangerschaftswoche entnommen. Aus den 142 Fruchtwasserproben wurden 36 selektiert, bei denen zwischen der Amniozentese und Geburt nicht mehr als 8 Tage lagen.

Bei diesen 36 Fruchtwasserproben von 36 Patientinnen wurden alle drei Tests zur Lungenreifediagnostik (Schaum-Test, Delta E_{650} und L/S-Ratio-Bestimmung) durchgeführt. Die Ergebnisse der drei Tests wurden dann mit dem klinischen Befinden der Neugeborenen verglichen.

Als weitere Kriterien galten: Lunge reif/unreif, das Bewertungsschema nach APGAR, der PETRUSSA-Reife-Index sowie das Geburtsgewicht.

3.1. Patientinnenkollektiv

Die nachfolgende Tabelle 9 gibt einen Überblick über den Zeitpunkt der Punktion (die Schwangerschaftswoche) und die Entbindung (die Schwangerschaftswoche), das Geburtsgewicht sowie die Reife nach PETRUSSA und Befinden des Kindes.

TABELLE 9 ÜBERSICHT ÜBER AMNIOZENTESE¹, ENTBINDUNGS-
TERMIN, ANZAHL DER DAZWISCHENLIEGENDEN TAGE,
GEBURTSGEWICHT, REIFE NACH PETRUSSA, BEFINDEN
DES KINDES

Pat.	Amniozen- tese i.d. SSW	Entbin- dung i. d.SSW	Tage zw.Am- niozen- tese u. Entbg.	Geb.- Gew.	Reife n. PETRUSSA	Befinden des Kindes
1. F.M.	37.?	38.?	8	3.900	39	
2. N.M.	?	?	2	3.100	40	
3. M.C.	38.	39.	5	2.450	38	
4. P.G.	37.	38.	7	3.550	40	Asphyxie
5. S.K.	39.	39.	4	2.250	40	SGA 1
6. D.E.	37.	38.	8	3.300	38	
7. R.M.	41.?	41.?	2	3.600	40	übertragen
8. Z.G.	38.	38.	3	3.200	40	
9. H.U.	?	?	7	2.800	38	SGA
10. E.F.	38.-40.?	38.-40.?	3	3.900	40	Ateminsuff.
11. K.R.	36.?	36.?	0	3.000	40	
12. E.I.	?	?	3	2.250	38	SGA
13. T.R.	38.	38.	1	2.850	40	
14. B.I.	40.+4	40.+6	2	3.000	40	
15. L./P.G.	39.?	39.?	4	♀♂ I II 2.450	40	SGA
16. M.M.	38.?	39.?	8	3.750	38	
17. F.M.-L.	38	38.	0	2.650	38	SGA
18. R.E.	36.	36.	0	2.300	37	Frühgeburt
19. M.T.	39.	39.	0	4.850	39	(Mutter: EPH-Gest.)
20. S.G.	36.	37.	7	2.850	38	
21. W.G.	40.	41.	3	5.050	40	übertragen
22. H.E.	37./38.	38./39.	7	3.350	40	
23. B.R.	36./37.	37.	3	2.700	37	Ateminsuff.
24. B.K.	34.-38.?	35.-39.?	8	2.800	40	
25. F.A.	38.?	39.?	8	3.350	40	
26. T.S.	36.	36.	0	2.200	36	Asphyxie, Frühgeburt
27. T.M.-L.	38.	38.	0	3.000	39	
28. S.R.	36.?	36.?	2	2.500	37	SGA
29. W.M.	37.	38.	4	3.150	38	
30. B.G.	34.-39.?	40.?	7	3.150	40	
31. P.R.	37.?	38.?	5	2.600		SGA
32. M.I.	37./38.	38./39.	8	4.100	40	
33. R.J.	36.	36.	0	2.350	34	Frühgeburt
34. L.U.	34.	35.	3	1.950	34	Frühgeburt
35. S.A.	38.	39.	7	2.300	29	SGA
36. L.B.	30.	31.	2	1.300	29	Frühgeburt, Asphyxie, Tod p.p.

¹ SGA = Small for gestational age

3.2. Fruchtwassergewinnung

Das zu untersuchende Fruchtwasser wurde wie folgt gewonnen:

Nach vorhergehender Lokalisierung der Plazenta mit Hilfe des Ultraschallgerätes der Firma Searle, Medical Ultrasound Pho Sonic, wurden - nach erfolgter Desinfektion der Punktionsstelle - unter Lokalanästhesie mit 5 ml Scandicain jeweils 20 ml Fruchtwasser transabdominal punktiert. Alle Punktionen verliefen ohne Zwischenfall.

Zur Amniozentese bestanden die in Tabelle 10 angeführten Indikationen.

TABELLE 10 INDIKATIONEN ZUR TRANSABDOM. AMNIOZENTESE

Indikation	Anzahl der Patientinnen
- vorzeitige Wehentätigkeit mit drohender Frühgeburt	9
- Zervixinsuffizienz mit drohender Frühgeburt	2
- vorzeitiger Blasensprung	2
- Vd.auf Plazentainsuffizienz	1
- Placenta praevia	1
- EPH-Gestose	2
- Rh-Inkompatibilität (+ Fetusretard. 1 x + Terminunklarheit 2 x)	3
- Vd. auf fetale Wachstumsretard.	3
- Zustand nach Frühgeburt	1
- Fetale Bradykardie/suspektes CTG	2
- Hydramnion	1
- Gemini	1
- Terminüberschreitung	1
- Unklarer Entbindungstermin	5
- Vd. auf Amnioninfekt	1
- Mehrere Indikationen (EPH-Gestose, Adipositas, totes Kind i.d.A., Mehrgeb. über 40 J., Terminunklarheit)	1

Das Schwangerschaftsalter wurde durch die Anamnese sowie mit Hilfe der Ultraschalldiagnostik ermittelt. Nicht immer war die letzte Periode bekannt, so daß bei einer Anzahl von Patientinnen lediglich die klinisch geschätzte Tragzeit zur Verfügung stand.

3.3. Beurteilung des Kindes

Der Reifegrad des Neugeborenen wurde nach dem APGAR-Schema (6) wie folgt beurteilt:

TABELLE 11 BEWERTUNGSSYSTEM FÜR NEU- UND FRÜH-
GEBORENE NACH APGAR

		NOTE
Herzschläge :	keine	0
	unter 100	1
	100 und mehr	2
Atmung:	keine	0
	Schnappatmung, unregelmäßig	1
	regelmäßig, kräftig schreiend	2
Tonus:	schlaff	0
	mittel, träge Flexionsbeweg.	1
	gut, Spontanbewegungen	2
Reflexe beim Absaugen:	keine	0
	"Grimassen"	1
	Kusten oder Niesen	2
Hautfarbe:	blau oder weiß	0
	Stamm rosig, Extremitäten blau	1
	rosig	2
Gesamtnote:		

Beurteilung:

APGAR-Zahl	7 oder mehr	lebensfrisches Kind
APGAR-Zahl	unter 7	asphyktisches Kind
APGAR-Zahl	4 und weniger	schwere Asphyxie

Fünf objektive Befunde werden in der ersten Minute nach der Geburt beurteilt und mit den Noten 0, 1, 2 belegt und evtl. nach fünf bis zehn Minuten wiederholt.

Darüberhinaus wurde zusätzlich noch die Reife des Neugeborenen nach dem PETRUSSA-Index festgestellt:

TABELLE 12 PETRUSSA-INDEX ZUR OBJEKTIVIERUNG DES
KINDLICHEN REIFEGRADES

	0	1	2
Haut	rot/dünn + Ödem	rot oder Ödem	rosig
Ohr	formlos, weich	Helix nur oben umgeschlagen	volle Form (Helix völlig umgeschlagen, fest)
Brust	roter Punkt	Areola < 5mm	Areola > 5mm
Testes	inguinal	hoch im Skrotum	im Skrotum
Labia majora	< Labia min.	= Labia min.	> Labia min.
Sohlenfalten	distal nur 1-2	distale Hälfte	ganze Sohle

Gestationsalter = (30 + Ziffernsumme) in Wochen

Bei 32 der 36 untersuchten Neugeborenen bewegten sich die PETRUSSA-Werte zwischen 36 und 40, bei 2 Neugeborenen waren sie 34 und bei weiteren 2 29.

3.4.1. Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972

Der Schaumtest wurde stets sofort nach der Amniozentese im Labor neben dem Kreißsaal, wie auf Seite 9 beschrieben, durchgeführt.

Der Test wurde vom diensthabenden Arzt bzw. von der Hebamme vorgenommen. Er könnte jedoch auch von einer anderen, medizinisch vorgebildeten Hilfsperson (z.B. vom Medizinstudenten) ausgeführt werden, da hierzu keine speziellen Fachkenntnisse nötig sind.

Der Arbeitsaufwand ist als gering zu bezeichnen.

Der dazu nötige Zeitaufwand betrug ca. 20 Min ab Amniozentese.

Die Kosten (Personal- und Sachkosten) beliefen sich (lt. Auskunft der Krankenhausverwaltung) auf DM 11,52 bzw.

DM 7,33 (s. S.34) pro Test.

3.4.2. Delta E₆₅₀-Bestimmung nach SBARRA, 1977

Die Delta E₆₅₀-Messungen wurden, wie auf Seite 11 beschrieben, im Labor des Städtischen Marienkrankenhauses Amberg von den dort tätigen med.-techn. Assistenten/-innen durchgeführt.

Die Fruchtwasserprobe, die untersucht werden sollte, wurde vorher von dem diensthabenden Arzt bzw. einer Hilfsperson in das Hauslabor transportiert.

Im Labor wurde ein Spektralphotometer der Firma Perkin-Elmer, 7770 Überlingen, vom Typ C 4 B benutzt.

Die Zeit ab Amniozentese bis zum Testergebnis betrug im Durchschnitt ca. 15 Minuten.

Die dabei entstandenen Kosten wurden lt. Auskunft der Krankenhausverwaltung mit DM 5,34 pro Einzeltest (s. S.36) berechnet.

3.4.3. Lecithin/Sphingomyelin-Ratio-Bestimmung
nach GLUCK, 1971

Die Lecithin/Sphingomyelin-Ratio-Bestimmungen wurden vom klinischen Labor der Universitätsfrauenklinik H e i d e l b e r g durchgeführt.

Die Tatsache, daß dieses Labor über eine langjährige Praxis und adäquate Erfahrungen auf dem Gebiet der Dünnschichtchromatographie besitzt, die für diese Art von Untersuchung nötig sind, war der Grund, die Bestimmung der L/S-Quotienten in erfahrene Hände zu geben. Die gewonnenen Fruchtwasserproben wurden ohne tiefgefroren zu werden in das o.g. Labor versandt.

Die L/S-Ratio-Bestimmungen wurden wie auf Seite 12 beschrieben durchgeführt.

Dabei wurden Kits(Chromato Screen Analysis Kits und L/S-Ratio-Gel) verwendet, die von der Firma Sarstedt, 5223 Nürmbrecht, bezogen werden.

Die Zeitspanne zwischen der durchgeführten Amniozentese und der telefonischen Mitteilung des Ergebnisses betrug im Durchschnitt 1 bis 2 Tage.

Die Bestimmungen der L/S-Ratios wurden von erfahrenen med.-techn. Assistentinnen bei einem Zeitaufwand von durchschnittlich 2,5 Stunden je Test ausgeführt.

Der Arbeitsaufwand wurde als groß bezeichnet.

Die Kosten für jede einzelne L/S-Ratio-Untersuchung wurden gemäß Angaben der Verwaltung der Universitätskliniken in Höhe von DM 64,-- (s. S.38) ermittelt.

3.5. Kosten-Nutzen-Analyse der durchgeführten Tests

Für die drei untersuchten Tests, Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972, Delta E₆₅₀-Test nach SBARRA, 1977 und L/S-Ratio-Bestimmung nach GLUCK, 1971, wurde anschließend eine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt.

Hierfür sind die anfallenden Personal- und Sachkosten ermittelt worden, die Gesamtkosten jeder einzelnen Untersuchung errechnet und die Ergebnisse untereinander verglichen worden (s. Punkt 4.5.4.).

Die hierfür benötigten Angaben für CLEMENTS-Test und DELTA E₆₅₀-Test basieren auf den Daten der Krankenhausverwaltung des Städtischen Marienkrankenhauses Amberg.

Die Kostenangaben für die L/S-Ratio-Festimmung stammen von der Verwaltungsstelle der Universitätskliniken in Heidelberg.

4. ERGEBNISSE

Die nachfolgende Tabelle 13 ist eine Vergleichsstudie über die 36 untersuchten Fälle bezüglich:

der Indikation zur Amniozentese,
ihres Zeitpunktes (hier Schwangerschaftswoche),
des Zeitraumes zwischen Amniozentese und Geburt
sowie
der erzielten Ergebnisse bei allen drei Tests.

Die an diese Vergleichsstudie anschließende Tabelle 14 stellt die erzielten Testergebnisse im Vergleich mit den tatsächlichen Lungenbefunden dar.

TABELE 13 VERGLEICHSTUDIE: INDIKATION ZUR AMNIOZENTESE, AMNIOZENTESISZEITPUNKT, ANZAHL DER TAGE ZWISCHEN AMNIOZENTESE U. GEBURT, ERGEBNISSE DER DURCHFÜHRTEN TESTS, GEBURTSGEWICHT, REIFE NACH PETRUSSA, SCHEIN NACH APGAR SOWIE DAS AUFTRETEN LINES ANS (=ATEMNOTSYNDROMS): JA ODER NEIN

Lfd.Nr.	Name, Vorn.	Indikation zur Amniozentese	Amniozentese in der SSW	Tage zentese zw. Amnioz. u. Geburt	Schaum-T. n. ELEMENTS I-III (oder höher) = reif	Delta E ₆₅₀ n. SEARRA 2,0 u. mehr = reif 0,150-unreif bis 2,0 = unreif	L/S-Ratio n. CLUCK	Geb. Gew.	Reife n. PETRUSSA	Bew. n. APGAR	Auftreten eines ANS
1.	T.M.	Terminun-klarheit	37.?	8	+	0,165	2,2	3.900	39	10/10	nein
2.	N.M.	Terminun-klarheit	?	2	+	0,140	3,0	3.100	40	10/10	nein
3.	M.C.	Vd.a.Plazenta-insuff.	38	5	+	0,222	4,6	2.450	38	10/10	nein
4.	P.G.	Placent.preev.	37.	7	+	0,125	4,1	3.550	38	8/10	nein
5.	S.K.	Vorz.Wehen, Fetusredard.?, Rh-negativ	39.	4	+	0,244	3,4	2.250	40	10/10	nein
6.	D.E.	Terminun-klarheit, Rh-negativ	37.?	8	+	0,155	2,9	3.300	38	10/10	nein
7.	R.M.	Terminun-klarheit	41.?	2	+	0,120	4,1	3.600	40	10/10	nein

8.	Z.G.	Terminun- klarheit	38.?	3	+	0,140	3,4	3.200	40	10/10	nein
9.	H.U.	Terminun- klarheit	?	7	+	0,096	3,4	2.800	38	10/10	nein
10.	F.F.	EPH-Gestose, Adipositas, Mehrggeb.40 J., totes Kind i. d.A., Terminun.	38./40.?	3	-	0,075	3,2	4.000	40	6/7/8	nein
11.	K.R.	Rh-negativ, Terminunklarh.	36.?	0	+	0,353	4,1	3.000	40	10/10	nein
12.	E.I.	Vorz.Wehen, Rh-negativ	?	3	-	0,115	3,1	2.250	38	9/10	nein
13.	T.R.	EPH-Gestose	38.	1	+	0,145	3,5	2.850	40	10/10	nein
14.	B.I.	Terminüber- schreitung	40.+4	2	+	0,088	4,1	3.000	40	10/10	nein
15.	L./P.G.	Gewinn	39.?	4	+	0,130	3,6	I 2.450 II 2.450	40 40	8/10 10/10	nein nein
16.	M.M.	Vorz.Blasen- sprung, Ter- minunklarheit	38.?	8	+	0,075	4,6	3.750	38	9/10	nein
17.	F.M.-L.	Zervixinsuff.	38	0	+	0,082	4,1	2.650	38	10/10	nein
18.	R.E.	Suspektes CTG	36.	0	+	0,109	3,8	2.300	37	10/10	nein
19.	M.T.	EPH-Gestose	39.	3	+	0,100	4,6	4.850	39	10/10	nein

20.	S.G.	Vorz. Wehent., Rh-negativ	36.	7	-	0,055	2,5	2.850	38	10/10	nein
21.	K.G.	Terminun- klarheit, Z.n. Totgeburt	40.	3	+	0,640	4,6	5.050	40	10/10	nein
22.	H.E.	Zervixinsuff., Rh-negativ	37./38.	7	+	0,115	2,2	3.350	40	10/10	nein
23.	E.R.	Vorz. Wehent., Vd.a. Mydramion, Nephropatie	36./37.	3	-	0,062	2,8	2.700	37	10/10	nein
24.	E.K.	Vd.a. Wachstums- retard., Z.n., Sectio	34.-38.?	8	+	0,009	3,6	2.800	40	10/10	nein
25.	F.A.	Z.n. Frögeb.	38.?	8	+	0,120	4,4	3.350	40	9/9/16	nein
26.	T.S.	Vorz. Wehent., fet. Bradykardie	36.	0	+	0,100	3,2	2.200	36	5/8/9	nein
27.	T.K.-L.	Vd.a. Wachstums- retard.	38.	0	+	0,184	3,4	3.000	39	9/10	nein
28.	S.R.	Vorz. Wehent.	36.?	2	+	0,165	2,6	2.500	37	8/9/10	nein
29.	W.M.	Vorz. Wehent., Rh-negativ	37.	4	+	0,163	2,9	3.150	38	9/9/10	nein
30.	B.G.	Vorzeit. Wehent., Terminunklarh.	34.-39.?	7	+	0,165	4,1	3.150	40	8/9/9	nein

31. P.R.	Vorz. stillgest. r., Terminunklarheit, Vd.a. Wachstums- retard.	37.?	5	+	0,157	2,6	2.600	37	8/9/9	nein	
32. M.I.	Hydramnion	37./38.	8	+	0,890	3,0	4.100	40	9/9/10	nein	
33. R.J.	Vd.a. Amnioninf.	36.	0	+	0,030	3,8	2.350	34	9/9/10	nein	
34. L.U.	Vorz. Placenspr., Vd.a. Amnioninf., vorz. Wehent.	34.	3	-	0,072	1,8	1.950	34	9/9/10	nein	
35. S.A.	Vd.a. Wachstums- retard.	38.	7	-	0,070	3,4	2.300	29	2/4/5	nein	27
36. L.E.	Vorz. Wehent., Rh-negativ, Vd.a. Hydramnion	30.	2	-	0,120	1,2	1.300	29	4/5/6	Tod p.p.	

Die Ergebnisse der drei durchgeführten Untersuchungen zur Feststellung der Lungenreife ergaben folgendes Bild, das in der Tabelle 14 dargestellt ist.

TABELLE 14 TESTERGEBNISSE ZUR LUNGENREIFEBESTIMMUNG VERGlichen MIT DER TATSÄCHLICHEN LUNGENREIFE

Lfd. Nr.	Name, Vorn.	Schaum-Test n.CLEMENTS, + = reif - = unreif	Delta E n.SBARRA ⁶⁵⁰ >0,150 = reif <0,150 = unreif	L/S-Ratio n.GLUCK >2,0 = reif <2,0 = unreif	Lunge reif/ unreif
1.	F.M.	+	0,165		reif
2.	N.M.	+	0,140	f.n.* 1	reif
3.	M.C.	+	0,222		reif
4.	P.G.	+	0,125	f.n.	reif
5.	S.K.	+	0,244		reif
6.	D.E.	+	0,155		reif
7.	R.M.	+	0,120	f.n.	reif
8.	Z.G.	+	0,140	f.n.	reif
9.	H.U.	+	0,096	f.n.	reif
10.	E.F.	- f.n.	0,075	f.n.	reif
11.	K.R.	+	0,353		reif
12.	E.I.	- f.n.	0,115	f.n.	reif
13.	T.R.	+	0,145	f.n.	reif
14.	B.I.	+	0,098	f.n.	reif
15.	L/P.G.	+	0,130	f.n.	reif oo
16.	M.M.	+	0,075	f.n.	reif
17.	F.R.-M.	+	0,082	f.n.	reif
18.	R.E.	+	0,109	f.n.	reif
19.	M.T.	+	0,100	f.n.	reif
20.	S.G.	- f.n.	0,055	f.n.	reif
21.	W.G.	+	0,640		reif
22.	H.E.	+	0,115	f.n.	reif
23.	B.R.	- f.n.	0,062	f.n.	reif
24.	B.K.	+	0,009	f.n.	reif
25.	F.A.	+	0,120	f.n.	reif
26.	T.S.	+	0,100	f.n.	reif
27.	T.M.-L.	+	0,184		reif
28.	S.G.	+	0,165		reif
29.	W.M.	+	0,163		reif
30.	B.G.	+	0,165		reif
31.	P.R.	+	0,157		reif
32.	M.I.	+	0,890		reif
33.	R.J.	+	0,030	f.n.	reif
34.	L.U.	-	0,072		unreif
35.	S.A.	- f.n.	0,170		reif
36.	L.B.	-	0,120		unreif

* 1 f.n. = falsch negatives Ergebnis

4.1. TREFFSICHERHEIT, ANZAHL DER FALSCH NEGATIVEN UND FALSCH POSITIVEN ERGEBNISSE BEIM SCHAUM-TEST NACH CLEMENTS, 1972

Bei den 36 untersuchten Fruchtwasserproben stimmt die Voraussage in 31 Fällen mit dem Reifebefund überein (29 positive Testergebnisse = reife Lunge; 2 negative Testergebnisse = unreife Lunge).

Die Treffsicherheit betrug 86,1%.

Ein falsch negatives Testergebnis (d.h. Ergebnis negativ, aber trotzdem eine reife Lunge) war in 5 Fällen zu verzeichnen, das entspricht einer Rate von 13,9 %.

In keinem der Fälle wurde ein falsch positives Ergebnis (d.h. positives Ergebnis, aber ein unreifer Lungenbefund) notiert.

In den 5 Fällen von falsch negativen Testergebnissen wurde eine prophylaktische Glucocortikoidgabe (Celestan 3 x 8 mg alle 10 Tage) zwecks Lungenreifung durchgeführt.

Ein Atemnotsyndrom trat in keinem der Fälle auf.

Nachfolgende Tabelle 15 gibt die Ergebnisse wieder.

TABELLE 15 SCHAUM-TEST-ERGEBNISSE

Anzahl d.Fälle	richtige Voraussage =Treffsich.	in %	falsch negative Rate	in %	falsch positive Rate	in %
36	31	86,1	5	13,9	0	0

4.2. TREFFSICHERHEIT, RATE DER FALSCH NEGATIVEN UND
FALSCH POSITIVEN ERGEBNISSEN BEIM
DELTA E₆₅₀- TEST NACH SBARRA, 1977

Bei den 36 untersuchten Fällen war die Voraussage in
15 Fällen bezüglich des Reifebefundes richtig (13 posi-
tive Testergebnisse = reife Lunge; 2 negative Testergeb-
nisse = unreife Lunge).

Die Treffsicherheit betrug 41,7%.

Ein falsch negatives Testergebnis wurde in 21 Fällen
verzeichnet (d.h. reifer Lungenbefund trotz negativen
Testergebnisses).

Das entspricht einer falsch negativen Rate von 58,3%.

Die Rate der falsch positiven Ergebnisse war 0 %.

Die Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die erzielten
Ergebnisse der Delta E₆₅₀- Bestimmungen wieder.

TABELLE 16 DELTA E₆₅₀- ERGEBNISSE

Anzahl d.Fälle	richtige Voraussage =Treffsich.	in %	falsch negative Rate	in %	falsch positive Rate	in %
36	15	41,7	21	58,3	0	0

4.3. TREFFSICHERHEIT, RATE DER FALSCH NEGATIVEN
UND FALSCH POSITIVEN ERGEBNISSE BEI
L/S-RATIO-BESTIMMUNG NACH GLUCK, 1971

Bei den 36 untersuchten Fruchtwasserproben stimmt die Voraussage in allen Fällen mit dem Lungenreifebefund überein.

In 34 Fällen war das Testergebnis positiv ausgefallen und die Lunge war reif. In 2 Fällen fiel das Ergebnis negativ aus und die Lunge ist unreif gewesen.

Die Treffsicherheit betrug 100%.

In keinem der Fälle wurde ein falsch negatives bzw. falsch positives Ergebnis notiert.

Die L/S-Ratio-Messungsergebnisse hatten eine Streubreite von 1,2 bis 4,6. Sie waren mit Ausnahme in den zwei Fällen, in den ein unreifer Lungenbefund vorlag, alle über 2,0.

Nachstehend eine Zusammenfassung der ermittelten L/S-Ratio-Ergebnisse.

TABELLE 17 L/S-RATIO-ERGEBNISSE

Anzahl d.Fälle	richtige Voraussage =Treffsich.	in %	falsch negative Rate	in %	falsch positive Rate	in %
36	36	100	0	0	0	0

4.4. VERGLEICH DER DREI METHODEN ZUR LUNGENREIFE- BESTIMMUNG ANHAND ERZIELTER ERGEBNISSE

Die nachfolgende Tabelle 18 soll zusammenfassend die erzielten Ergebnisse bezüglich der Treffsicherheit, der Rate der falsch negativen und der falsch positiven Ergebnisse demonstrieren.

TABELLE 18 ERGEBNISSE-VERGLEICH DER DREI DURCHGE-
FÜHRTEN METHODEN

Methode	Treffsicherheit in %	Rate d.falsch negat.Ergeb. in %	Rate d.falsch positiven Ergeb. in %
1. Schaum-Test	86,1	13,9	0
2. Delta E ₆₅₀ - Bestimmung	41,7	58,3	0
3. L/S-Ratio- Bestimmung	100	0	0

4.5. KOSTEN-NUTZEN-ANALYSE DER DURCHGEFÜHRTEN TESTS

4.5.1. Kosten-Analyse für Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972

Die Untersuchung der Kosten für den Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972 ergab folgendes Bild:

I. Kosten

I.1. Personalkosten (hier: einer Hebamme)

pro Jahr (252 Arbeits- tage) DM	pro Arbeits- tag (8 Stunden) DM	pro Arbeits- stunde DM	pro 20 Min. = Testdauer DM
41.826,--	165,98	20,75	6,92

(hier: eines Assistenzarztes)

pro Jahr (300 Arbeits- tage) DM	pro Arbeits- tag (8 Stunden) DM	pro Arbeits- stunde DM	pro 20 Min. = Testdauer DM
80.000,--	266,67	33,33	11,11

I.2. Sachkosten (einschl. Mehrwertsteuer)

Laborbedarf (hier: Reagenzgläser, Pipette, 96%-iger Äthylalkohol, 0,9%-ige NaCl-Lösung)

Laborbedarf pro Test:

5 Reagenzgläser	a DM 0,04	DM 0,20
1 Pipette	a DM 0,08	DM 0,08

Apothekenbedarf pro Test:

5 ml Äthylalkohol	DM 0,12
3 ml NaCl-Lösung	DM 0,005
	DM 0,405
	=====

Zusammenfassend kostet die Durchführung eines Schaum-Tests nach CLEMENTS, 1972, DM 7,33, wenn er von einer Hebamme ausgeführt wird bzw. DM 11,52 bei Ausführung durch einen Assistenzarzt (siehe nachfolgende Tabelle 19).

TABELLE 19 KOSTEN EINES EINZELNEN CLEMENTS-TESTS

Personalkosten DM	Sachkosten DM	Gesamtkosten DM
Hebamme: 6,92	0,41	7,33
Assistenz- arzt: 11,11	0,41	11,52

4.5.2. Kosten-Analyse für Delta E₆₅₀-Test nach SBARRA, 1977

Die Kosten eine Delta E₆₅₀-Tests wurden wie folgt
berechnet:

I. Kosten

I.1. Personalkosten (hier: einer med.-techn.Assistentin)

pro Jahr (252 Arbeits- tage) DM	pro Arbeits- tag (8 Stunden) DM	pro Arbeits- stunde DM	pro 15 Min = Testdauer DM
--	---------------------------------------	------------------------------	---------------------------------

41.826,--	165,98	20,75	5,19
-----------	--------	-------	------

I.2. Sachkosten (einschl. Mehrwertsteuer)

I.2.a. Anschaffungskosten für Geräte (hier: Zentrifuge und Spektralphotometer)

I.2.a.1 Zentrifuge : Anschaffungspreis DM 10.000,-- 13 Jahre Amortisationszeit

pro Jahr (365 Tage) DM	pro Tag DM	pro Stunde DM	pro 10 Min = Zentrifugieren DM
------------------------------	---------------	------------------	--------------------------------------

769,23	2,11	0,26	0,04
--------	------	------	------

I.2.a.2 Spektralphotometer: Anschaffungspreis DM 10.000,-- 10 Jahre Amortisationszeit

pro Jahr (365 Tage) DM	pro Tag DM	pro Stunde DM	pro 5 Min DM
------------------------------	---------------	------------------	-----------------

1.000,--	2,74	0,34	0,03
----------	------	------	------

I.2.b. Laborbedarf pro Test:

1 Reagenzglas	DM 0,04
1 Küvette	DM 0,04
	DM 0,08
	=====

Die Durchführung eines Delta E₆₅₀-Tests nach SBARRA, 1977, kostet DM 5,34 (siehe nachfolgende Tabelle 20).

TABELLE 20 KOSTEN EINES DELTA E₆₅₀-TESTS

Personalkosten DM	Sachkosten DM	Gesamtkosten DM
5,19	0,15	5,34

4.5.3. Kosten-Analyse für L/S-Ratio-Bestimmung
nach GLUCK, 1971

Die Untersuchung der Kosten für L/S-Ratio-Untersuchung
ergab folgendes Bild:

I. Kosten

I.1. Personalkosten (hier: einer med.-techn.Assistentin)

pro Jahr (252 Arbeits- tage) DM	pro Arbeits- tag (8 Stunden) DM	pro Arbeits- stunde DM	pro 2,5 Std = Testdauer DM
43.348,--	172,02	21,50	53,75

I.2. Sachkosten(einschl. Mehrwertsteuer)

I.2.a. Anschaffungskosten für Geräte (hier: Zentrifuge,
Brutschrank, Lupe)

I.2.a.1 Zentrifuge: Anschaffungspreis DM 6.000,--
5 Jahre Amortisationszeit

pro Jahr (365 Tage) DM	pro Tag (8 Stunden) DM	pro Stunde DM	pro 0,5 Std = Zentrifugieren DM
1.200,--	3,29	0,41	0,21

I.2.a.2 Brutschrank: Anschaffungspreis DM 1.200,--
5 Jahre Amortisationszeit

pro Jahr (365 Tage) DM	pro Tag (8 Stunden) DM	pro 1 Stunde = Trocknen DM
240,--	0,66	0,08

Die Kostenberechnung der Lupe, deren Anschaffungspreis
DM 23,-- und deren Amortisationszeit 5 Jahre beträgt,
wurde unterlassen.

Die Kosten für die Amortisation der Geräte wurden so berechnet, daß zu der reinen Meßzeit 25% der Zeit für Vorbereitung dazu gerechnet wurde. Man kann davon ausgehen, daß in der übrigen Zeit die Geräte für andere Messungen benutzt wurden.

I.2.b. Laborbedarf pro Test:

3 Spitzgläser	a DM 0,12	DM 0,36	
3 Glaspipetten	a DM 0,30	DM 0,90	
2 Pasteurpipetten	a DM 0,07	DM 0,14	
1 Analysis-Kit der Fa. Sarstedt (beinhaltet Platte, Kammer, Gel und Farbe)		DM 8,50	
		<u>DM 9,90</u>	DM 9,90

Apothekenbedarf pro Test:

1 ml Chloroform	DM 0,04		
2 ml Methanol	DM 0,02		
	<u>DM 0,06</u>	DM 0,06	
		<u>DM 9,96</u>	
		=====	

Die Menge des benötigten Stickstoffs war so gering, so daß seine Kosten ausgelassen wurden.

Die Kosten einer einzelnen L/S-Ratio-Bestimmung beträgt DM 64,-- (siehe nach folgende Tabelle 21).

TABELLE 21 KOSTEN EINER L/S-RATIO-BESTIMMUNG

Personalkosten DM	Sachkosten DM	Gesamtkosten DM
53,75	10,25	64,--

4.5.4. KOSTEN-NUTZEN-ANALYSEN-VERGLEICH DER DREI TESTS UNTEREINANDER

Folgende Tabelle 22 gibt die Einzelkosten eines jeden Tests wieder.

TABELLE 22 KOSTEN-VERGLEICH ZWISCHEN CLEMENTS-TEST, DELTA E₆₅₀-TEST UND L/S-RATIO-BESTIMMUNG

Test	Personalkosten pro Test DM	Sachkosten pro Test DM	Gesamtkosten pro Test DM
CLEMENTS-TEST	6,92 Hebamme 11,11 Assistenz- arzt	0,41	7,33
DELTA E ₆₅₀ -TEST	5,19	0,15	5,34
L/S-RATIO- BESTIMMUNG	53,75	10,25	64,--

In der nachfolgenden Tabelle 23 wird ein Vergleich der drei Untersuchungsmethoden bezüglich der jeweils nötigen Durchführungszeit dargestellt.

TABELLE 23 ZEITAUFWAND-VERGLEICH SOWIE MAX. AUSLASTUNG PRO ARBEITSTAG BEI ALLEN DREI TESTS

Test	Durchführungsdauer ca.	Max. Auslastung = Zahl d. möglichen Tests/Tag
CLEMENTS-TEST	20 Min	46 * 1,2
DELTA E ₆₅₀ -TEST	15 Min **	96 **
L/C-RATIO- TEST.	2,5 Std	32 ***

* 1,2 Da während eines Tests 10 Min Leerlauf anfallen, kann alle 10 Min. ein neuer Test angesetzt werden. Vor der Mittagspause und vor dem Ende der Arbeitszeit ist jeweils ein Test abzuziehen.

** Lt. Auskunft des Laborleiters beträgt die durchschnittliche Dauer eines Tests in einer Untersuchungsreihe 5 Min.

*** Bei max. Auslastung ist es möglich, jede 1/2 Std 4 Tests anzusetzen. Bei entsprechender Berücksichtigung der Mittags- und Beendigung der Arbeitszeit ergibt sich die, in der Tabelle 23 angegebene Testzahl.

Die Tabelle 24 stellt einen Kosten-Auslastung-Vergleich zwischen dem CLEMENTS-TEST, dem Delta E₆₅₀-Test und der L/S-Ratio-Bestimmung bezogen auf einen Arbeitstag dar.

TABELLE 24 KOSTEN-AUSLASTUNG-VERGLEICH ZWISCHEN CLEMENTS-TEST, DELTA E₆₅₀-TEST UND L/S-RATIO-BESTIMMUNG PRO ARBEITSTAG

Test	100%-ige Auslastung	Kosten/Test		Kosten/Einzeltest	
		DM		DM	
CLEMENTS-TEST	46 Tests	4,02	Heb.	7,33	
		6,21	Ass.	11,52	
DELTA E ₆₅₀ -TEST	96 Tests	1,88		5,34	
L/S-RATIO-BEST.	32 Tests	15,63		64,--	

Die Kosten pro Einzeltest kommen unter der Annahme zustande, daß das med. Personal ausschließlich diesen Test ausführt.

5. DISKUSSION

5.1.a. DISCUSSION DER METHODIK DES SCHAUM-TESTS NACH CLEMENTS, 1972

Der Schaumtest ist ein schnell durchführbarer Test (Zeitaufwand ca. 20 Min ab Amniozentese bis zum Ergebnis), unkompliziert und mit wenig Aufwand in jedem Krankenhaus durchführbar.

Er ist preiswert und erfordert keine speziellen Fachkenntnisse des Untersuchers (20,21,39,43,47,62).

Diese Methode ist anerkanntermaßen als *S c r e e n i n g - t e s t* geeignet (6,8,9,20,21,24,62).

Seine Treffsicherheit beträgt lt. RAMZIN (1973) 68% (6,51). Lt. GEYER u. KLOSA (1978)(20), JACKSON et al (1975)(28), KUEBLI et al (1974)(32) und RAMZIN (1973)(51) kommen bei diesem Schaum-Test ca. 30% falsch negative Ergebnisse, jedoch keine falsch positiven Ergebnisse vor.

War das Ergebnis positiv ausgefallen, so war kein Atemnotsyndrom zu verzeichnen.

War das Ergebnis negativ oder im Grenzbereich, so mußte mit einem Atemnotsyndrom gerechnet werden. In einem solchen Fall wurde eine zusätzliche Lecithin/Sphingomyelin-Ratio-Bestimmung empfohlen (9,20,23,39,59,62).

Eine Untersuchung von MUPHERJEE et al (1974)(41) zeigt, daß bei allen Kindern, die ein Atemnotsyndrom entwickelten, ein negativer Schaum-Test vorausgegangen war.

5.1.b. KORRELATION DES SCHAUM-TESTS MIT L/S-RATIO NACH GLUCK, 1971

Eine Übereinstimmung von nur 66,3% mit der L/S-Ratio ermittelt SPROULE et al (1974)(62) mit seiner Arbeit, der 365 Fruchtwasseruntersuchungen zugrunde liegen. Seiner Meinung nach, ist ein Auftreten von Atemnotsyndrom bei positivem Schaum-Test unwahrscheinlich. Bei negativem Ergebnis sind jedoch weitere Bestimmungen unbedingt nötig.

5.2.a. DISKUSSION DER METHODIK DER
DELTA E₆₅₀-METHODE NACH SBARRA, 1977

Die technische Durchführung dieser Untersuchung ist einfach, erfordert jedoch einen mäßigen personellen und apparativen Aufwand (40). Eine Zentrifuge und ein Spektralphotometer sind in den meisten Krankenhäusern Bestandteil eines Labors, so daß der Kostenaufwand unter diesen o.g. Voraussetzungen relativ gering ist. Die den Test durchführende Person, in den meisten Fällen eine med.-techn. Assistentin, muß mit dem Spektralphotometer vertraut sein.

Genaue Kostenangaben existieren in der bisher publizierten Literatur nicht.

COPELAND et al (1978)(12) loben die Schnelligkeit der Durchführung (20 Min) und die Einfachheit dieses Tests. Diese Eigenschaften erlauben dem Untersucher, die Delta E₆₅₀-Bestimmung jederzeit - an Wochenenden, an Feiertagen sowie nachts - durchführen zu können.

Das Problem dieses Tests ist aber die mangelnde Treffsicherheit sowie die hohe Rate der falsch negativen als auch der falsch positiven Ergebnisse (1,12,40,56,61).

Die o.g. Autoren sind sich alle einig, daß diese Methode eine zu hohe falsch negative Voraussagerate bezüglich eines Atemnotsyndroms hat. Das schränkt die Anwendbarkeit dieses Tests erheblich ein.

Die Prozentzahlen der falsch negativen Ergebnisse bewegen sich zwischen 6% (56) und 34,6% (1) (siehe Tabelle 25).

Bezüglich der falsch positiven Rate werden 1,5% von SPARRA et al (1978)(57) selbst angegeben. Weiter werden 2% von COPELAND et al (1978)(12), 3,8% von SPELLACY et al (1979)(61), 17% von MOODLEY et al (1978)(40) und 11% werden von

ARIAS (1978)(1) bestätigt (s.Tabelle 25).

COPELAND et al (1978) (12) empfiehlt deshalb bei negativen Ergebnissen, die mit fetaler Lungenunreife gleichzusetzen wären, die Durchführung der L/S-Ratio-Bestimmung.

5.2.b. KORRELATION DER DELTA E₆₅₀-METHODE NACH SBARRA,
1977 MIT L/S-RATIO NACH GLUCK, 1971

Gute Korrelation, d.h. in 100 bzw. 92 der Fälle, zwischen der Extinktion von 0,150 und größer und L/S-Ratio von 2,0 und mehr bescheinigt SBARRA et al (1977,1978) (56,67) selbst. COPELAND et al (1978)(12) gibt einen mäßigen Grad von Korrelation (Korrelationskoeffizient = 0,43; p 0,01) zwischen dem optischen Absorptionskoeffizienten bei 650 nm und L/S-Ratio an.

Zu Ähnlicher Ansicht wie COPELAND et al (1978)(12) kommt auch ARIAS et al (1978)(1). Er gibt nur mäßige Korrelation zwischen Delta E₆₅₀-Messungsergebnissen und L/S-Ratio-Bestimmungsergebnissen an. Seiner Meinung nach ist die Delta E₆₅₀-Bestimmung kein Ersatz für die L/S-Ratio bei fetaler Lungenreifebestimmung.

5.3.a. DISKUSSION DER METHODIK
DER L/S-RATIO-BESTIMMUNGSMETHODE NACH GLUCK, 1971

Die Treffsicherheit der L/S-Ratio-Bestimmung beträgt 93% ; die Sensibilität beträgt 2,7% und die Spezifität 1,6% (nach RAMZIN (1973)(51)).

Lt. JACKSON et al. (1975)(28) kann man davon ausgehen, daß bereits bei L/S-Ratio-Werten von 1,8 oder darüber mit 95%-iger Genauigkeit ein Atemnotsyndrom ausgeschlossen werden kann.

KUSS (1976)(33) schreibt: "Trotz der Bedenken gegenüber der L/S-Ratio-Bestimmung hat diese Methode große klinische Bedeutung erlangt, da hierdurch die Lungenreife relativ einfach und ziemlich korrekt vorhergesagt werden kann: bei einem L/S-Quotienten von 2 liegt die Wahrscheinlichkeit eines Atemnotsyndroms unter 5%, bei Werten ≥ 2 wird sie mit 20-60 % angegeben. In einigen Fällen, in denen es trotz eines L/S-Quotienten von ≥ 2 zum Atemnotsyndrom kam, wurde aufgrund niedriger APGAR-Werte (nach 5 Min unter 7) vermutet, daß andere Gründe als die Unreife des Enzymsystems zur Lecithin-Synthese das Atemnotsyndrom verursachten".

Auch wenn die L/S-Ratio-Ergebnisse bei Fruchtwasserproben, die durch Blut oder Mekonium verunreinigt sind, nur eingeschränkt verwertbar sind, so hat sich diese Methode doch am besten bezüglich ihrer Aussagen bewährt (6,32,39,64). Sie gilt nach der heutigen Lehrmeinung als Bezugsmethode (9,28,32).

Die Praktikabilität dieser Methode hat jedoch ihre Grenzen, da sie ein technisch und personell sehr aufwendiges Labor erfordert (14). Da über ein solches Labor nicht jedes Krankenhaus verfügt, müssen die entnommenen Fruchtwasser-

proben in das nächstliegende klinische Labor verschickt werden. Das bedeutet einen Zeitverlust, da man das Ergebnis durchschnittlich erst 1 bis 2 Tage nach der Punktion erhält. In manchen Fällen ist dies einfach zu spät. Der Test ist demnach in der Routine eines Schwerpunktkrankenhauses nicht immer sinnvoll.

5.4. VERGLEICH DER DREI METHODEN
(SCHAUM-TEST NACH CLEMENTS, 1972
DELTA E⁶⁵⁰-METHODE NACH SBARRA, 1977 UND
L/S-RA⁶⁵⁰TIO NACH GLUCK, 1971)
IN DER LITERATUR

Tabelle 25 zeigt eine Gegenüberstellung der o.g. drei Methoden zur antepartalen Lungenreifebestimmung, welche die Treffsicherheit, die Rate der falsch negativen und der falsch positiven Ergebnisse (in %), die Vorteile sowie die Nachteile demonstrieren soll.

TABELLE 25

METHOTREXATVERGLEICH ZUR ANTEPARTALEN LUNGENREIFESTIMUNG

Methode	Treff- sicher- heit in %	falsch negative Rate in %	falsch positive Rate in %	1. Laboraufwand 2. Kostenaufwand 3. Durchführbarkeit 4. Zeitaufwand at Amniozent.tisErgebn. 5. Anwendbarkeitsgrad
Scheut-Test nach CLEGG, 1972 (6)	68	31	0	1 ¹ 1. gering (Reagenzglas, Pipette) 2. minimal 3. im kleinsten Labor durchführbar 4. ca. 20 Min ; jederzeit möglich 5. als Screeningstest geeignet
lt. SHEPARD et al (1974) (59)	75	7	18	----- 1. Mittel - erfordert Zentrifuge u. Spektralphotometer 2. relativ gering 3. in jedem Labor durchführbar 4. ca. 15 Min ; jederzeit möglich 5. als zusätzlicher Test geeignet
Delta E 650 nach SBARRA (56)	94	6	0	1. gut ausgestattetes Labor erforderlich 2. kostenaufwendig 3. nur in großen Labors durchführbar 4. mehrere Stunden bis Tage, falls die Test. nicht i.eigenem Labor möglich 5. gilt als Bezugsmethode
SBARRA et al (1978) (57)	90,5	8	1,5	
lt. COPELAND (1978) (12)	68	30	2	
lt. SPELLACY (1979) (61)	82,1	14,1	3,8	
lt. MOODLEY (1978) (40)	73	10	17	
lt. ARIAS (1978) (1)	54,4	34,6	11	
L/S-Ratio-Bestimmung nach GLUCK, 1971 (6)	93	2,7	1,6	

■ 1,2 nicht verwertbare Fälle in %

Vergleicht man alle drei Methoden untereinander, so liefert der Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972 innerhalb kurzer Zeit (ca. 20 Min) ein Ergebnis, das die Lungenreife bzw. -unreife erkennen läßt. Bei diesem Test ist jedoch die Rate der falsch negativen Ergebnisse hoch. Die Folge wäre eine L/S-Ratio-Bestimmung.

Bei der Delta E₆₅₀-Bestimmung nach SBARRA, 1977 besteht ein ähnliches Problem wie beim Schaum-Test. Bezüglich der Rate der falsch negativen Ergebnisse, die hier hoch ist, als auch der falsch positiven Ergebnisse, wird dieser Test verschieden beurteilt (siehe Tabelle 25) (1,12,40,56,57,61).

Seine Vorzüge sind die Schnelligkeit und Unkompliziertheit. Da nach Meinung vieler Autoren, wie z.B. MOSER u. BAUR (1974)(40), PERKINS (1974)(49) oder RAMZIN (1973) (51) kein Test 100%-ig sicher ist, könnte dieser Test evtl. als ein zusätzlicher gelten.

Wie aus der Tabelle 25 ersichtlich, kann der Ausschluß eines Atemnotsyndroms am sichersten (93%-ige Treffsicherheit) mit der L/S-Ratio-Bestimmung nach GLUCY, 1972 vorgenommen werden.

Diese Methode ist jedoch, wie bereits erwähnt, nur in speziell eingerichteten Laborzentren durchführbar. Sie ist auch zeit- und kostenaufwendig im Vergleich zum CLEMENTS-Test und daher nicht immer und überall praktikabel.

Alle diese in Tabelle 25 aufgeführten Methoden zur fetalen Lungenreifebestimmung wurden bezüglich ihrer Ergebnisse in der bisher veröffentlichten Literatur untereinander verglichen. Es fällt hierbei auf, daß die L/S-Ratio-Bestimmungsmethode sehr häufig als Referenzmethode diente (1,5,8,12,23,39,59,62,64). Die dazu benötigten Untersuchungen wurden allerdings in sehr gut ausgestatteten Labors (Kliniken), wie z.B. im Academic Hospital Leiden (19), an der Stanford University California (23), in der Natal

Medical School, Congella/Südafrika (40) und in der Universitätsfrauenklinik Basel (51) durchgeführt.

Diese technischen Voraussetzungen sind in anderen Krankenhäusern sehr häufig nicht gegeben. Dies schränkt die Praktikabilität dieser Methode ein.

Im November 1981 propagierte die Firma Boehringer Mannheim (mittels eines Rundschreibens und eines Workshop-reports an gynäkol.-geburtsh. Abteilungen aller Krankenhäuser in der Bundesrepublik Deutschland) einen Test: "Enzymatische Lecithin-Bestimmung im Fruchtwasser" (7) (siehe auch Seite 8 dieser Arbeit).

Es bleibt abzuwarten, inwieweit dieser neue Test die an ihn gestellten Erwartungen erfüllt. Außer den Untersuchungsergebnissen von DIEDRICH et al (1981)(14) existieren bislang keine weiteren Berichte über diesen neuen Test in der Literatur, welche ihn als routinemäßigen Bestandteil der Lungenreifediagnostik ausweisen.

5.5. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE BEI ALLEN DREI METHODEN

Ein ausreichendes, klinisch glaubhaftes Ergebnis wurde beim Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972 in 31 der 36 untersuchten Fälle erreicht. Die Treffsicherheit betrug damit 86,1%. Diese hohe Prozentzahl übertraf alle zitierten Literaturangaben (6,51,59).

Die Rate der falsch negativen Ergebnisse war mit 13,9% relativ niedrig. Ursächlich ist die geringe Fall anzu-sehen.

In diesen Fällen wurde, wie bereits auf Seite 29 dieser Arbeit erwähnt, prophylaktisch mit Celestan eine Lungenreifung induziert (in den 2 Fällen von negativen Test-ergebnissen ebenfalls).

Da beim negativen Ergebnis die Untersuchung mit der sicheren L/S-Ratio-Methode (siehe S.49) nachgeprüft werden kann, liegt die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Voraussage der Lungenreife bei fast 100%.

Die Vorteile dieses Tests sind: der geringe diagnostische Aufwand und ein Ergebnis innerhalb kurzer Zeit, welche für ein kleines Krankenhaus von großem Wert sind.

Die erreichten Ergebnisse bestätigen den Ruf dieses Tests als Screeningtest.

Die beim Delta E₆₅₀-Test nach SBARRA, 1977 erzielten Ergebnisse fielen pessimistischer als die ungünstigsten Ergebnisse verschiedener Autoren (1,12,40) in der Literatur aus. Mit einer falsch negativen Rate von 58,3% war diese Untersuchungsmethode als unzuverlässigste einzustufen. Die Treffsicherheit von 41,7% lag unter der (im Durchschnitt um 60%) in der Literatur angegebenen.

Bei den eigenen Untersuchungen wurden zwar nur falsch negative Ergebnisse ermittelt, in der Literatur jedoch sind

Quoten bis zu 17% der Gesamtuntersuchungen als falsch positive bekannt. Folge dieser Unsicherheit wäre entweder eine zu starke medikamentöse Belastung (Glucocortikoidgabe) in falsch negativen oder eine unzureichende Lungenreife mit allen Konsequenzen (Entwicklung eines Atemnotsyndroms) in falsch positiven Fällen.

Die hohe Rate von falsch negativen Ergebnissen ist ursächlich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

Die Ergebnisse der L/S-Ratio-Bestimmungen nach GLUCK, 1972 bestätigen die in der Literatur angegebenen Werte. Diese Bestimmungsmethode ist als die eindeutig treffsicherste (in dieser Arbeit sogar 100%) Methode einzustufen. Sie sollte bei allen negativen bzw. unklaren Resultaten anderer Methoden zur antepartalen Lungenreifebestimmung auf alle Fälle ihre Anwendung finden. Durch ihre hohen Kosten, eine zeitaufwendige Durchführung sowie einen Zeitverlust von ca. 1 bis 2 Tagen bis zum Ergebnis eignet sie sich nicht als Standardmethode für ein kleines bzw. mittleres Krankenhaus (und das sind die meisten in der Bundesrepublik Deutschland), da ihre Durchführung nicht im Krankenhauseigenem Labor möglich ist. Die entnommene Fruchtwasserprobe muß verschickt werden, was Zeitverlust bedeutet. Bei z.B. einer drohenden Frühgeburt ist dieser Umstand von großer Bedeutung, da eine Entscheidung über weitere therapeutische Schritte sofort bzw. sehr schnell herbeigeführt werden muß, das Ergebnis einer L/S-Ratio-Bestimmung aber oft zu spät verfügbar ist.

Diese Methode sollte aber in jeder größeren Klinik zur Verfügung stehen, damit kleinere und mittlere Krankenhäuser der Umgebung in dringenden Fällen auf sie zurückgreifen können.

5.6. DISKUSSION DER KOSTEN-NUTZEN-ANALYSEN DER DREI METHODEN

In der Tabelle 24 (s.S.41) wurden die Kosten von allen drei Tests bei 100%-iger Auslastung und die Einzeltestkosten gegenübergestellt.

Die Anzahl der theoretisch maximal durchführbaren Untersuchungen pro Arbeitstag liegt bei allen Methoden weit über den in der Praxis durchzuführenden.

(Im klinischen Labor der Universitätsfrauenklinik Heidelberg wurden 1981 216 L/S-Ratio-Bestimmungen durchgeführt. Im Städtischen Marienkrankenhaus Amberg sind in den Jahren 1978 bis 1981 durchschnittlich 35 Fruchtwasseruntersuchungen pro Jahr nach CLEMENTS, 1972 und SBARRA, 1977 ausgeführt worden.)

In der Heidelberger Frauenklinik liegt die Anzahl der L/S-Ratio-Untersuchungen unter 5 pro Tag.

Praktisch gesehen ist der Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972 auch aus Kostengründen am günstigsten, denn er ist etwas teurer als der Delta₆₅₀-Test nach SBARRA, 1977, seine Treffsicherheit jedoch bedeutend höher. In dieser Arbeit ist eine Treffsicherheit doppelt so hoch wie die des Delta E₆₅₀-Tests (s.S.32), so daß die höheren Kosten des CLEMENTS-Tests auf alle Fälle zu vertreten sind.

Für ein Schwerpunktkrankenhaus wie z.B. das Städtische Marienkrankenhaus Amberg spielt die Durchführungsdauer - ob 15 oder 20 Min - keine so große Rolle, da die Anzahl der durchzuführenden Fruchtwasserpunktionen und ihre anschließenden Untersuchungen unter der jeweiligen möglichen Auslastung liegt.

Da die Personalkosten den höchsten Anteil an den Gesamtestkosten haben (s.Tabelle 24 S.41 sowie S. 34,36 u.38), ist das medizinische Personal auf jeden Fall auch mit anderen Aufgaben zu betrauen.

Obwohl die Delta E₆₅₀-Bestimmung nach SBARRA, 1976 die billigste ist (DM 5,34 pro Einzeltest), hat sie keine ausreichend große Sicherheit in Voraussage der Lungenreife bzw. -unreife. Dieser Fakt schränkt die Anwendbarkeit dieses Tests in der Praxis ein.

Die Kosten für eine L/S-Ratio-Bestimmung nach GLUCK, 1971 liegen um das 8-fache höher als die des Schaum-Tests nach CLEMENTS, 1972.

Bei optimaler Auslastung sinken sie aber drastisch von DM 64,-- auf ca. DM 15,-- ab.

Daher sollte diese Methode größeren Kliniken mit einem möglichst großen Einzugsgebiet vorbehalten bleiben.

Bedienen sich relativ viele umliegende kleine bis mittelgroße Krankenhäuser dieser Methode, so wird auch sie zu einer praktikablen Methode.

Als endgültiges Entscheidungskriterium über die antepartale Lungenreife ist die L/S-Ratio-Bestimmung unersetzbar.

Die graphische Darstellung der Testkosten erfolgte logarithmisch (siehe nachfolgende Grafiken Seiten 55 und 56).

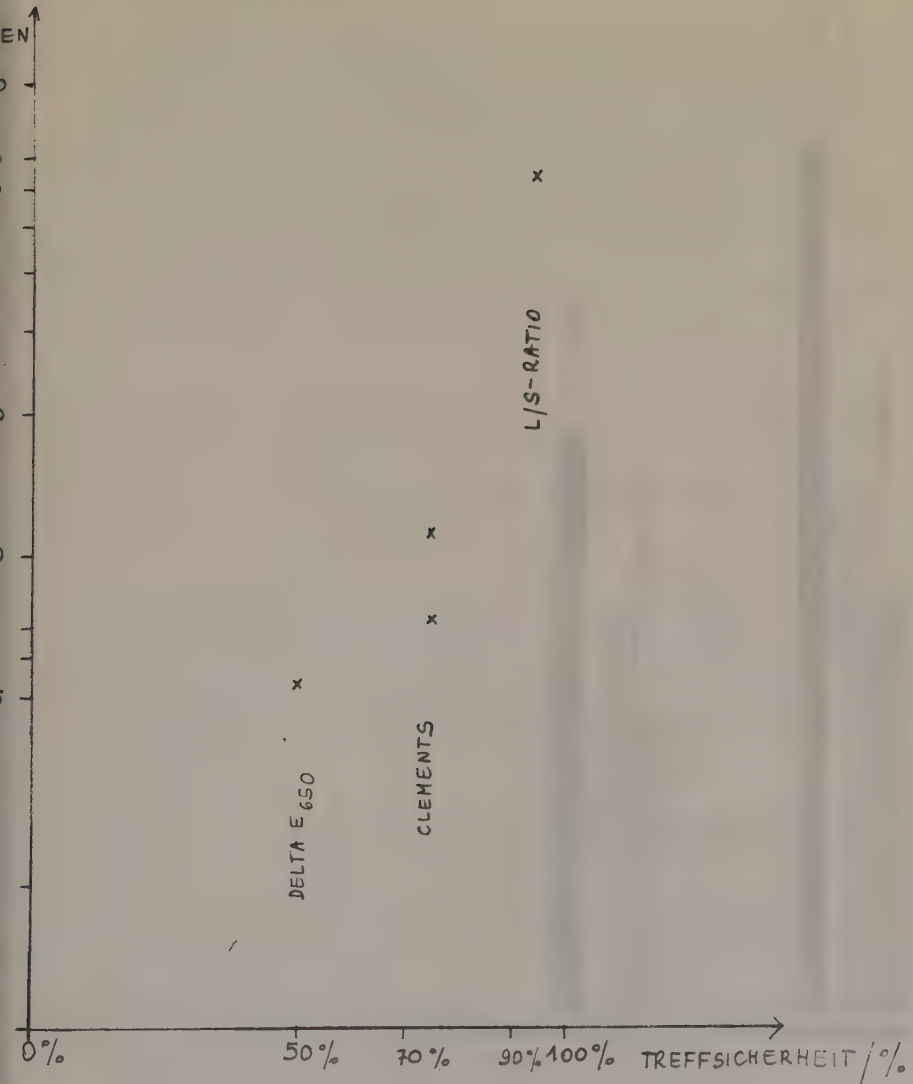


ABB. 1 KOSTEN/DM PRO EINZELTEST UND IHRE DURCHSCHNITTL. TREFFSICHERHEIT / %

KOSTEN/DM

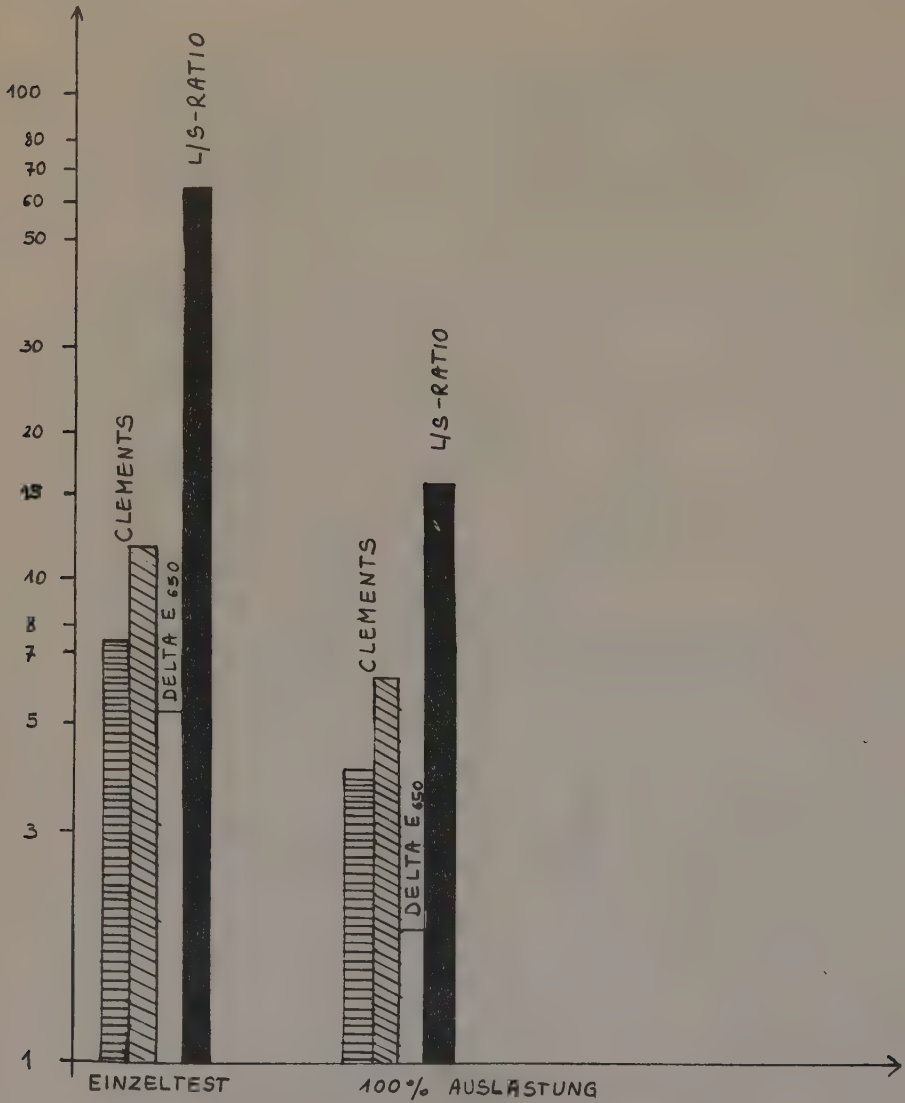


ABB. 2 GRAPHISCHE GEGENÜBERSTELLUNG DER KOSTEN FÜR EINZELTEST UND BEI 100 %-IGER AUSLASTUNG

6. ZUSAMMENFASSUNG

In einem Schwerpunktkrankenhaus wurden zur antepartalen Ermittlung der Lungenreife aus dem Fruchtwasser drei Tests, Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972, Delta E₆₅₀-Test nach SBARRA, 1977 und L/S-Ratio-Bestimmung nach GLUCK, 1971 durchgeführt. Die Ergebnisse der drei Tests wurden mit dem klinischen Ergebnis verglichen und ihre Aussagekraft festgestellt.

Desweiteren hat man die Testkosten und die Praktikabilität der einzelnen Untersuchungsmethoden analysiert.

Die ermittelten Ergebnisse bestätigen die gängige Meinung in der Literatur, daß der Schaum-Test nach CLEMENTS, 1972 als Screeningstest geeignet ist und für Krankenhäuser kleiner bis mittlerer Größe am praktikabelsten ist, nicht zuletzt aus Kostengründen.

Dieser Test hat sich in der Praxis am besten bewährt.

Die Resultate des Delta E₆₅₀-Tests nach SBARRA, 1977 waren nicht zufriedenstellend, wenn auch diese Untersuchung am kosten- und zeitsparendsten war. Seine Rate der falsch negativen Ergebnisse war zu hoch. Dieser Test könnte bestenfalls als Zusatztest empfohlen werden.

Die Ergebnisse der L/S-Ratio-Bestimmungsmethode nach GLUCK, 1971 haben ebenfalls die Literaturmeinung bekräftigt, daß diese Methode als Bezugsmethode gilt und durch keine andere bisher benutzte zu ersetzen ist. Ihre Treffsicherheit (= richtige Voraussage) war am höchsten von allen drei vorgenommenen Tests.

Da dieser Test jedoch am zeit- und kostenaufwendigsten ist, sollte er großen Kliniken (Krankenhäusern) vorbehalten bleiben. Alle umliegenden kleineren Krankenhäuser, die

auch eine kleinere Anzahl von Fruchtwasseruntersuchungen haben, könnten in Zweifelsfällen bzw. bei negativ ausgefallenen Ergebnissen anderer Methoden ihre Fruchtwasserproben an diese große Kliniken senden.

Auch wenn RAMZIN (1973)(51) schrieb "In der Medizin ist keine Methode 100% sicher", so sollte sich der Geburtshelfer von der Sicherheit einer Methode, einerseits und ihrer Praktikabilität andererseits leiten lassen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arias F., Adrinopoulos G., Pineda J.
 Correlation between amniotic fluid optical
 density, L/S ratio and fetal pulmonary
 maturity
 Obstet.a.Gynecol.Survey 51 (1978) 152
2. Attal B., Gillet I.-Y., Zurlinden B., Henry E.
 und Colette C.
 Die Chromatographie der Phospholipide im
 Fruchtwasser
 Gynäkol.Rund. 13 (1973) 17
3. Aubrey R.H., Rourke J.E., Almanza R., Cantor R.M.,
 van Doren J.E.
 The lecithin/sphingomyelin ratio in an
 high-risk obstetric population
 Obstet.a.Gynecol. 47 (1976) 21
4. Avery M.E., Mead J.
 Surface properties in relation to atelectasis
 hyalin membran disease
 Am.J.Dis.Child. 97 (1959) 517
5. Berg D.
 Kritische Bilanz der Fruchtwasserunter-
 suchungen in der Schwangerschaft
 Der Gynäkologe 7 (1974) 4

6. Berg D.
Schwangerschaftsberatung und Perinatologie
G. Thieme Verlag Stuttgart, 1976
7. Boehringer Mannheim GmbH
Workshopreport zur Test-Combination Lecithin
enzymatisch, 1981
8. Cabero L., Carreras M., Viscasillas P., Roses A., Grau V.,
Duren-Sanchez P., Massanas J., Esteban-Altirriba J.
A comparative study between the value of
lecithin, sphingomyelin, lysolecithin, the L/S
index, and the CLEMENTS test in amniotic fluid
Journal o.Perinat.Med. 4 (1976) 111
9. Caspi E., Schreyer P., Tamir I.
The amniotic fluid foam test, L/S ration, and
total phospholipids in the evaluation of
fetal lung maturity
Am.J.Obstet.Gynec. 122 (1975) 323
10. Clements J.A., Platzker A.C.G., Tierney D.F., Hobel C.J.,
Creasy R.K., Margolis A.J., Thibeault D.W., Tooley W.
Assessment of the risk of the respiratory
distress syndrome by a rapid test for surfactant
in amniotic fluid
New.Engl.J.Med. 286 (1972) 1077
11. Condorelli S., Cosmi E.V., Scarpelli E.M.
Extrapulmonary source of amniotic fluid
phospholipids
Am.J.Obstet.Gynec. 118 (1974) 842

12. Copeland W., Stempel L., Lott J., Copeland W.Sr.,
Zuspan F.P.
Assessment of the rapid test on amniotic
fluid for estimating fetal lung maturity
Am.J.Obstet.Gynec. 130 (1978) 225
13. Cubasch G.
Frischer Wind in der Geburtshilfe
(Fortbildungstagung in Gießen 1979 der Gynäk.
u.Geburtshelfer)
Selecta 19 (1979) 1814
14. Diedrich K., Roth G., Krebs D.
Die Messung der Fluoreszenzpolarisation
im Fruchtwasser zur Bestimmung der fetalen
Lungenreife
Z.Geburtsh.u.Perinat. 182 (1978) 405
15. Diedrich K., Lehmann F., Krebs D.
Enzymatische Lecithinbestimmung im Fruchtwasser
Schleswig-Holsteinsches Ärzteblatt 9 (1981) 425
16. Döring G.K., Hoßfeld C., Langer H.D.
Statistische Erhebungen an 984 Kindern mit
einem Geburtsgewicht von 2500 Gramm u.weniger
Geburtsh.u.Frauenheilk. 40 (1980) 170-179
17. Doran T.A., Benzie R.J., Harkins J.L., Jones Owen V.M.,
Porter C.J., Thompson D.W., Liedgren S.I.
Amniotic fluid test for fetal maturity
Am.J.Obstet.Gynec. 119 (1974) 829

18. Doran T.A., Malone R.M., Benzie R.J., Jones Owen V.,
Thompson D.W., New M.L.
Amniotic fluid tests for fetal maturity in
normal and abnormal pregnancies
Am.J.Obstet.Gynec. 125 (1976) 586
19. Gebhard Ph.D., David O.E., Beintema A.
A comparison between the lecithin/sphingo-
myelin ratio of GLUCK and other phospholipid
values of amniotic fluid
Am.J.Obstet.Gynec. 122 (1975) 734
20. Geyer H. und Klosa W.
Fruchtwasser-Untersuchungen zur Bestimmung
der fetalen Lungenreife
Z.Geburtsh.u.Perinat. 182 (1978) 205
21. Gluck L., Kulovich M.V., Borer R.C.
Diagnosis of respiratory distress syndrom
by amniocentesis
Am.J.Obstet.Gynec. 109 (1971) 440
22. Gluck L., Kulovich M.V., Borer R.C., Keidel W.N.
The interpretation and significance of the
lecithin/sphingomyelin ration in amniotic fluid
Am.J.Obstet.Gynec. 120 (1974) 142
23. Goldstein A.S., Fukunaga K., Malachowski N., Johnson J.D.
A comparison of the lecithin/sphingomyelin
ratio and shake test for estimatiing fetal
pulmonary maturity
Am.J.Obstet.Gynec. 118 (1974) 1132

24. Gudson J.P.Jr., Herbst G.A.
Evaluation of the shake test to predict
respiratory distress syndrom
Obstet.a.Gynecol. 34 (1979) 7.500
25. Halberstadt E., Gerner R., Schumann R.
Lungenreifung
Wissenschaftl.Information der Fa.Milupa AG
7 (1982) 8,171 (Amberger Symposium 9.-11.10.
1981, herausgegeben v.D.Berg, U.Berg-Wurms)
26. Hellman M., Kulovich M., Kirkpatrick E., Sugarman R.G.,
Gluck L.
Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol
in amniotic fluid: Indices of lung maturity
Am.J.Obstet.Gynec. 125 (1976) 613
27. Hohenauer L.
Beurteilung der Reife von Neugeborenen
Z.Geburtsh.u.Perinet. 180 (1976) 239
28. Jackson R.W., Anderson G.D., Held R.
Amniotic fluid phospholipids and fetal
lung maturity
Am.J.Obstet.Gynec. 121 (1975) 1095
29. Johnson L.W.
Determining fetal lung maturity: A sensitive
surfactant method
Am.J.Obstet.Gynec. 129 (1977) 190
30. Käser O., Friedberg V., Ober G., Thomsen K., Zander J.
Gynäkologie und Geburtshilfe
G.Thieme Verlag Stuttgart, 1967

31. Keniston R.C., Noland G.L. and Pernoll M.L.
The effect of blood, meconium, and temperature
on the rapid surfactant test
Obstet.a.Gynecol. 48 (1976) 442
32. Kubli F., Lorenz U. und Tüttgers H.
Fruchtwasseruntersuchungen zur intrauterinen
Reifegradbestimmung
Gynäkol. Rund. 14 (1974) 10
33. Kuss E.
Biochemie und präpartale Diagnostik der
Lungenreifung
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 14 (1976) 505
34. Kynast G., Saling E.
Simple rapid test for specific determination
of fetal lung maturity
J.Perinat.Med. 3 (1975) 215
35. Kynast G., Wagner N., Saling E., Herold W.
Die Bedeutung der Zinkbestimmung im Frucht-
wasser. I. Mitteilung: Methodenentwicklung
und vergleichende Festimmung von Zink u. Eiweiß
Geburts.u.Frauenheilk. 39 (1979) 7, 625
36. Liggins G.C., Howie R.N.
A controlled trial of antepartum Glucocorti-
coid treatment for prevention of the respi-
ratory distress syndrom in premature infants
Pediatrics 50 (1972) 515

37. Lorenz U.
Reifediagnostik
Wissenschaftl. Information der Fa. Milupa AG
7 (1982) 8, 161 (Amberger Symposion 9.-11.10.
1981, herausgegeben v. D.Berg, U.Berg-Murms)
38. Lowensohn R.I., Gabbe S.G.
The value of lecithin/sphingomyelin ratios
in diabetes: A critical review
Am.J.Obstet.Gynec. 134 (1979) 702
39. Masson D., Diedrich K., Rehn G., Stefan M.,
Schultze-Mosgau H.
Die Messung der Oberflächenspannung im
Fruchtwasser als einfache Methode der
fetalen Lungenreife
Geburtsh.u.Frauenheilk. 37 (1977) 57
40. Moodley J., Pagararo R., Fairbrother P.,
Kambaran S.R. and van Middelkoop A.
Comparison of amniotic fluid optical
density and foam stability test in
predicting fetal lung maturity
Obstet.a.Gynecol. 51 (1978) 490
41. Morrison J.C., Whybrew W.D. and Rucovaz E.T.
The L/S ratio and shake test in normal
and abnormal pregnancies
Obstet.a.Gynecol. 52 (1978) 410
42. Moser R. und Baur E.
Bestimmung von Lecithin und Sphingomyelin
Im Fruchtwasser zur pränatalen Beurteilung
des Pulmonalen oberflächenaktiven Systems
Gynäkol.Rund. 14 (1974) 156

43. Mukherjee T.K., Rajegowda B.K., Glass L.L.,
Auerbach J., Evans H.E.
Amniotic fluid shake test versus lecithin/
sphingomyelin ratio in the antenatal
prediction of respiratory distress syndrom
Am.J.Obstet.Gynecol.119 (1974) 648
44. Mueller-Heubach E., Caritis S.N., Edelstone D.I.,
Turner J.H.
Lecithin/sphingomyelin ration in amniotic
fluid and its value for the prediction of
neonatal respiratory distress syndrom in
pregnant diabetic women
Am.J.Obstet.Gynecol. 130 (1978) 28
45. Müller-Tyl E., Salzer H., Altmann P., Müller M.M.,
Verschiedene Bestimmungsmethoden des Sur-
factant-Gehaltes des Fruchtwassers im
Einsatz bei Serien-Untersuchungen an Schwangeren
Z.Geburtsh.u.Perinat. 181 (1977) 251
46. Müller-Tyl E., Lempert J., Salzer H., Altmann P.
Oberflächeneigenschaften des Fruchtwassers
im Verlauf einzelner Schwangerschaften an-
hand von Serienpunktionen
Geburtsh.u.Frauenheilk. 37 (1977) 718
47. Nakamura J., Roux J.F.
Determination of amniotic fluid phospholipids
for the diagnosis of fetal maturation
Am.J.Obstet.Gynecol. 119 (1974) 104

48. Papageogiou A.N., Desgranges M.F., Masson M.,
Colle E., Shatz R. a. Gelfrand M.M.
The antenatal use of Betamethasone in the
prevention of respiratory distress syndrom:
A controlled double-blind study
Obst.Gynecol.Survey 34 (1979) 677
49. Perkins R.P.
Antenatal assessment of fetal maturity
Obstet.a.Gynecol.Survey 29 (1974) 369
50. Plauché C.W., Sebastian F., Wycheck J.
Amniotic fluid optical density: Relationship
to L: S ratio, phospholipid content, and
Desquamation of fetal cells
Obstet.a.Gynecol. 58 (1981) 3, 309
51. Ramzin M.S.
Fruchtwasseruntersuchungen am Ende der
Schwangerschaft
Der Gynäkologe 6 (1973) 206
52. Salzer H., Nezbeda J., Müller-Tyl E.
Ätiologische Faktoren des RDS bei Kinders
über 2500 g
Z.Geburtsh.u.Perinat. 183 (1979) 148
53. Salzer H., Müller-Tyl E., Nezbeda J.
Der Einfluß des vorzeitigen Blasensprungs
auf die RDS-Frequenz der Frühgeborenen
Geburtsh.u.Frauenheilk. 38 (1978) 561

54. Sbarra A.J., Selvaraj R.J., Kennedy J.L., Mitchell G.W.,
and Paul P.B.
A new amniotic fluid lecithin button test
Obstet.a.Gynecol. 44 (1974) 500
55. Sbarra A.J., Michlewitz H., Selvaraj R.J.,
Mitchell G.W., Cetrulo C.L., Kelley E.C., Kennedy J.L.,
Herschel M.J., Paul D.B. and Louis F.
Correlation between amniotic fluid optical
density and L/S ratio
Obstet.a.Gynecol. 48 (1976) 613
56. Sbarra A.J., Michlewitz H., Selvaraj R.J., Mitchell G.W.,
Cetrulo C.L., Kelley E.C., Kennedy J.L., Herschel M.J.,
Paul P.B. and Louis F.
Relation between optical density at 650 nm
and L/S ratios
Obstet.a.Gynecol. 50 (1977) 723
57. Sbarra A.J., Selvaraj R.J., Cetrulo C.L., Kennedy J.L.,
Herschel M.J., Knuppel R., Kappy K., Mitchell G.W.,
Kelley E.C., Paul P.B., Louis F.J.
Positive correlation of optical density at 650 nm
with lecithin/sphingomyelin ratios in
amniotic fluid
Am.J.Obstet.Gynecol. 130 (1978) 788
58. Schneider R., Krieglsteiner P., Köpcke H., Tölle W.,
Lohninger A., Johannismann J.
Surfactantaktivität im Fruchtwasser
Med.Welt 27 (1976) 33

59. Shephard B., Buhi W. and Spellacy W.
Critical analysis of the amniotic fluid
shake test
Obstet.a.Gynecol. 43 (1974) 558
60. Siebert W., Meitinger C.
Prophylaxe des Atemnotsyndroms mit Beta-
methason
Geburtsh.u.Frauenheilk. 35 (1975) 130
61. Spellacy W.N., Buhi W.C., Cruz A.C., Gelman S.R.,
Kellner K.R., Firk S.A.
Assessment of fetal lung maturity:
A comparison of the lecithin/sphingomyelin
ratio and the tests of optical density at
400 and 650 nm
Am.J.Obstet.Gynecol. 134 (1979) 528
62. Sproule W.B., Greene M.E., Whitefield C.R.
Amniotic fluid bubble stability test as
a screening procedure for predicting the
risk of neonatal respiratory distress
Am.J.Obstet.Gynecol. 119 (1974) 653
63. Tobler R.
Das Frühgeborene
Fetale u. neonatale Pathologie 1.124
64. Wagstaff T.I., Whyley G.A. and Freedman G.
Factors influencing the measurement of
the lecithin/sphingomyelin ratio in
amniotic fluid
Obstet.a.Gynecol. Survey 30 (1975) 28

65. Werle P., Münzel W.
Perinatale Mortalität und Atemnotsyndrom
bei Frühgeborenen
Z.Geburtsh. u. Perinat. 179 (1975) 250
66. World Health Organisation: Consultation on
Methodology of Reporting and Analysis of Peri-
natal and Maternal Morbidity and Mortality
(Draft Report), Geneva, 12 th-18 th April 1972

Ich danke Herrn Prof.Dr.med. D. Berg für die Überlassung des Themas sowie für die großartige Unterstützung bei den Vorarbeiten und dem Verfassen dieser Arbeit.

Herrn Priv.Doiz.Dr.med.U.Lorenz, Leiter des klin. Labors der Universitätsfrauenklinik in Heidelberg, danke ich für die Überwachung der L/S-Ratio-Bestimmungen und für die freundliche Unterstützung.

Herrn Prof.Dr.med.V.v.Loewenich, Leiter der Abt.für Neonatologie, Zentrum der Kinderheilkunde der J.W.v.Goethe Universität Frankfurt/Main, danke ich für die Unterstützung in Fragen der Frühgeburt.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Praktikabilität verschiedener Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der Lungenreife

in der Frauenklinik des Städtischen Marienkrankenhauses Amberg unter Leitung von Prof.Dr. D.Berg, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

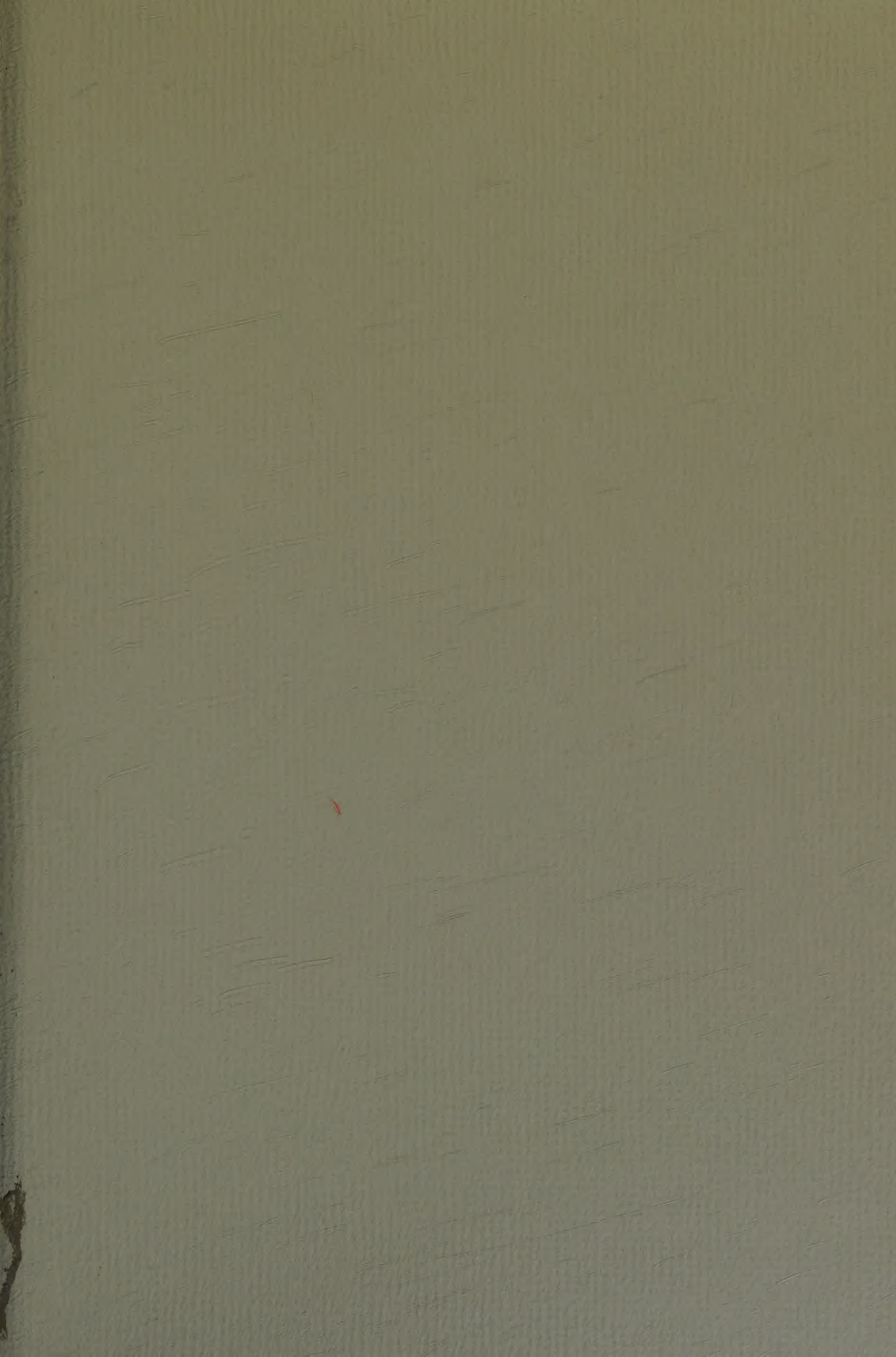
Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich Humanmedizin ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

L E B E N S L A U F

Yvonne-Eva Schneider geborene Kozanecki am 12.03.1946
in Lodz/Polen

Eltern: Jan Kozanecki und Olga Kozanecki geborene Kozlowski

1953 - 1960	Besuch der Grundschule in Lodz
1960	Übersiedlung nach Leipzig
1960 - 1961	Besuch der i.Grundschulklasse in Leipzig
1961 - 1965	Besuch des A.v.Humboldt-Gymnasiums in Leipzig
1965	Reifeprüfung
1965	Zulassung an der Hochschule für Ökonomie in Berlin-Karlshorst
1965 - 1969	als Sekretärin beim Bibliographischen Institut in Leipzig gearbeitet
1969	illegales Verlassen der DDR
1969 - 1974	als Sekretärin im Ing.-Büro für Baustatik in Frankfurt/Main gearbeitet
1974	Immatrikulation an der J.W.v.Goethe-Universität, in Frankfurt/Main, Fachbereich Humanmedizin
1977	Physikum
1979	Beginn mit Arbeiten für Dissertation beim Prof. Dr.D.Berg, Chefarzt der Frauenklinik des Städt. Marienkrankenhauses in Amberg
1981 - 1982	Praktisches Jahr im St. Marienkrankenhaus in Frankfurt/Main
April -Mai 1982	Staatsexamen bestanden
15.August 1982	Beginn der Arbeit als Assistenzärztin der Frauenklinik beim Dr.H.Böckler, Chefarzt, St. Marienkrankenhaus in Frankfurt/Main



Druck: Offsetdruckerei Karl Döres, 8520 Erlangen, Jägerstr. 3, Inh. B. Lengenfelder